

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Jacob

Verhalten der Liquorlipide bei suboccipitaler Drainage der liquorführenden Räume

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Gernot Nebes
aus Braunschweig

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Verhalten der Liquorlipide bei suboccipitaler Drainage der liquorführenden Räume

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Gernot Nebes

aus Braunschweig

Marburg 1973



Angenommen vom Fachbereich

Humanmedizin

der Universität Marburg

am *18.12.1973*

gedruckt mit Genehmigung

des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. *med. Oepen*

Referent: Prof. Dr. med. O. Schrappe

Correferent: Prof. Dr. *med. H. Jacob*

INHALTSÜBERSICHT

Seitenziffer

A. EINLEITUNG

1

1. Liquorbildung und -resorption

1.1. Historisches

1.2. derzeitige Ansichten: die Blut-Hirn-Schranke
die Blut-Liquor-Schranke

8

2. Lipide im Liquor cerebrospinalis (CSF) und Serum (S)

24

2.1. Allgemeines

2.1.1. Einteilung der CSF-Lipide

26

2.1.2. Herkunft der CSF-Lipide

27

2.2. Einige Ergebnisse und Methoden bei der
Erforschung der Liquorlipide

31

2.2.1. Normales Lipidmuster des CSF, Serums
und Gehirns

33

B. HAUPTTEIL

1. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

36

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Krankengut

37

2.2. Methodik

38

2.2.1. Liguorgewinnung und Aufarbeitung (CSF und S)

38

2.2.2. Auftrennung und Bestimmung der einzelnen
Lipidfraktionen

39a

2.2.2.1. Eiweiß (EW)

40

2.2.2.2. Gesamtlipide ("ZÖLLNER-Wert") (GL)

40

2.2.2.3. Gesamt-Cholesterin (GC)

41

2.2.2.4. Gesamt-Phosphor (PL)

41

2.2.2.5. Dünnschichtchromatographische Auftrennungen

43

2.2.2.6. freies Cholesterin (FC) und Cholesterin-
Ester (EC)

47

2.2.2.7. Lysolecithin (LL), Sphingomyelin (Sp),
Lecithin (L), Kephalin (K)

48

2.2.2.8. Triglyceride (Tg)

48

2.3. Rechnerische Bearbeitung der Ergebnisse

52

2.3.1. Rohwerte, Recoveries

52

2.3.2. Die %Werte (Tabellen und Graphik)

55

2.3.3. Liquor-Serum-Bezug: die %oWerte (Tabellen
und Graphik)

58

2.4. Statistische Bearbeitung

61

3. Besprechung der Ergebnisse

66

3.1. Kann unsere Arbeitshypothese angenommen werden?

69

3.2. Umschau und Ausblick

70

C. ZUSAMMENFASSUNG

72

D. ANHANG

73

1. Apparate, Geräte, Reagentien

73

2. Literaturverzeichnis

78

E. DANKSAGUNG UND LEBENSLAUF

89

VORBEMERKUNGEN

A. LITERATUR-Hinweise

1. Die Namen der Autoren von Arbeiten, die im Literaturverzeichnis genannt sind, erscheinen in Großbuchstaben mit geklammerter Nummer des Literaturverzeichnisses
2. Namens-Hinweise auf weitere Untersucher erscheinen in Normalschrift mit oder ohne Angabe von Jahreszahlen

B. ABKÜRZUNGEN (außer geläufigen Maßeinheiten und chem. Formeln)

ATP	= Adenosintriphosphat
BHS	= Blut-Hirn-Schranke
BLS	= Blut-Liquor-Schranke
CM2:1	= Chloroform-Methanolgemisch (2 : 1 v/v)
CSF	= Cerebrospinal-Flüssigkeit (hier für Cisternal-Liquor)
DC	= Dünnschicht-Chromatographie
d	= Differenz
E	= Extinktion (sc. vom Photometer gemessen)
EC	= Ester-Cholesterin
EW	= Eiweiß
FC	= freies (unverestertes) Cholesterin
f	= Frequenz, Häufigkeit
GC	= Gesamt-Cholesterin
GK	= Glycero-Kinase
GL	= Gesamt-Lipide ("Zöllner-Wert")
K	= Kephalin
L	= Lecithin
LL	= Lysolecithin
LDH	= Lactat-Dehydrogenase
M	= Medianwert
MG	= Molekulargewicht
μmol	= Mikromol
NADH^+	= Nicotin-Adenosin-Dinucleotid (ionisiert)
PK	= Pyruvat-Kinase
PL	= Gesamt-Phospholipide
pl.ch.	= plexus choroideus
PEP	= Phospho-Enol-Pyruvat
R	= Range (Spannweite der Extremwerte einer Stichprobe)
r	= Korrelationskoeffizient
Rec	= Recovery (Wiederfinde-Rate einer Substanz in %)
S	= Serum (aus der Cubital-Vene entnommen)
s	= einfache Standardabweichung
SOP	= Suboccipitalpunktion
Sp	= Sphingomyelin
SPV	= Sulfo-Phospho-Vanillin-Reaktion (mod. ZÖLLNER)
t	= t-Wert für WILCOXON-Paardifferenzen
Tg	= Triglyceride
TRA	= Pufferlösung für Tg-Bestimmung

A. EINLEITUNG

1. Liquorbildung und -resorption

1.1. Historisches

Lower (1669): "... any serum
(zit.bei (9)) secreted by the
brain is finally
returned to the
blood and mingles
with it ..."

Dieses Zitat aus dem "Tractatus de corde", den R. Lower 1669, 5 Jahre nach dem Erscheinen der "Cerebri Anatome" von Th. Willis, veröffentlichte, versetzt uns drei Jahrhunderte in die Vergangenheit zurück und läßt uns dennoch gegenwärtig fragen, wieviel sich an diesen fundamentalen Sätzen bis heute in der Liquorforschung hat ändern oder bestätigen lassen. Besser als lange Erörterungen mag die folgende Tabelle zeigen, wieviel oder wenig wir dem Liquor nähergekommen sind:

Die anatomischen Studien Vesals lösen die Vorstellungen Galens ab, der Liquor werde im Corpus pineale gebildet und laufe über die Ventrikel aus der Nase heraus.

1664 Th. Willis: "Cerebrianatome": Willis sieht den Liquor als Serum-Filtrat an und beschreibt neben den Hirn-Gefäßen als erster eine Liquor-Zirkulation. Auf Lower bezieht er sich: "... the edge of whose knife and wit I willingly acknowledge to have been an help to me for better searching ..."

1669 R. Lower: "Tractatus de Corde"; "Dissertatio de Origine Catarrhi": Mit Willis versteht sich L. auf eine Deutung des Liquors als Filtrat der plexus choroidei, das über venöse Blutleiter resorbiert werde, verneint jedoch im Gegensatz zu W., daß die Liquorrhoe über die lamina cribiformis physiologisch sei.

- L. erkennt den Hydrocephalus als erster als druckbedingt. Beide Forscher stellen erste Perfusions-Versuche mit Tinte an ... L. injiziert unter Druck milchige Flüssigkeit in die vena jugularis und findet deren Austritt in den Liquor in Gegend der Epiphyse.
- 1762 A.v.Haller bestätigt Lowers Ergebnisse.
- 1764, D.F.A. Contugno findet den ventrikulo-spinalen
1774 Zusammenhang der Liquor-Räume und bestätigt, das ZNS sei in Flüssigkeit gebettet.
- 1804, Magendie entdeckt erneut Contugnos Ergebnisse und
1825 erforscht Zu- und Abflußwege des Liquors.
- 1836 Valentin findet im pl.ch.-Epithel fettähnliche Tropfen, die er als Pigmente deutet.
- 1851 Schloßberger weist als Erster Cholesterin im Hydrocephalus-Liquor nach.
- 1854 Faivre vermutet, der Liquor werde von den plexus choroidei gebildet; die villösen plexus kontrollieren die Sekretion.
- 1855 Luschka stellt in den Epithelien des pl.ch. Vesikel fest, die sich lumenwärts vermehren. Er vermutet als Liquorbildungsstätte die pl.ch., aber auch das Ependym und die tunica vasculosa in den Ventrikeln.
- 1877 Yvon findet fettgetrübten Liquor, der nach Äther-Ausschüttelung klar wird.
- 1885 Müller findet im Ätherextrakt von Ventrikel-Liquor Fettröpfchen.
- 1885 Ehrlich postuliert Permeabilitätsschranke im ZNS.
- 1890 Roy und Sherrington postulieren einen Regulator für die Hirndurchblutung.
- 1897 Galeotti findet fuchsinophile Granula in den plexus-Epithelien, die vom Zellkern her unter Größenzunahme in den Liquor hinein abgegeben werden; ebenso gebe es hyaline Granula, die confluieren und in den Liquor abgegeben würden.

- 1901 Capelletti überprüft die Sekretionstheorie anhand von Liquor-Strömungs-Messungen.
- 1901 Poirier und Charpy stellen fest, die Herkunft des Liquor sei unbekannt.
- 1902 Imamura findet fettähnliche, Osmium- und Sudan-Rot-positive Granula im Plexus-Epithel.
- 1902 Petit und Girard kommen im Gegensatz zu Luschka zum Ergebnis, die beschriebenen Granula seien auf rasch einsetzende postmortale Veränderungen zurückzuführen; ihre Zahl sei in nicht sofort fixierten Gehirnen größer.
- 1904 Loeper findet beim Foeten große Glycogen-Granula, nicht mehr jedoch beim Erwachsenen, wo er vermehrt Pigment- und Fett-Corpusculen findet. Er schließt hieraus auf den drüsigen Charakter der pl.ch.
- 1907 Francini weist den hemmenden Einfluß von Atropin, den fördernden Einfluß von Pilocarpin auf die Produktion von Granula im Plexus-Epithel nach.
- 1911 Weil und Kafka finden im Meningitis-Liquor Hämolysine, nicht dagegen im Normal-Liquor.
- 1911 Hvorostuchin findet besonders im Plexus-Epithel der pl.ch. der Seitenventrikel und des IV. Ventrikel perinucleär gelegene mitochondriale Strukturen; diese nähmen Substanzen aus dem Cytoplasma auf und formten sie zu Tröpfchen um, die sezerniert würden. Als einen der Inhaltsstoffe konnte er Lecithin identifizieren.
- 1912 Ciaccio und Scaglione können die Ergebnisse von Galeotti an frischem Material nicht bestätigen, wohl aber nach 10-minütiger Lagerung in phys. NaCl. Toxische Substanzen sollen die "sekretorischen Substrate und Strukturen" hervorrufen.
- 1913 Goldmann gelingt die erste exakte Vitalfärbung der pl.ch.

- 1914 Dandy und Blackfan, Cushing weisen die Liquor-Bildung über die pl.ch. nach (Injektionsversuche, Isolierung von pl.ch.)
- 1914 Askanazy hält die beobachteten Fett-Substanzen im Plexus-Epithel für Produkte des ZNS, die aus dem Liquor in die Epithelzellen gelangt seien.
- 1917 Frazier und Peet zeigen, daß ein Abfall des arteriellen Druckes einen Druckanstieg in den sinus venosi zur Folge habe, der den Ventrikel- und Cisternen-Liquor heraustreibe. Blutdruckunabhängig bewirke aber Hirnextrakt eine echte Steigerung, Thyreoidea-Extrakt ein echtes Abfallen der Liquor-Sekretion.
- 1914-17 Weed meint, der Liquor werde in den villi arachnoidales resorbiert, die Sekretion gehe hauptsächlich vom pl.ch. aus aber auch von den perivaskulären Räumen des Hirnes.
- 1919 Dandy zeigt, daß bei Entfernung des pl.ch. eines Ventrikels und gleichzeitigem Verschuß des foramen MONROI der entsprechende Ventrikel kollabiert.
- 1919 Eskuchen findet bei degenerativen ZNS-Erkrankungen erhöhte Liquorlipide und fordert Systematisierung der Liquorlipidforschung.
- 1921 Stern und Gautier sprechen erstmals von einer spezifischen Barriere zwischen Blut und Liquor, resp. Hirn und Liquor, ohne ein morphologisches Substrat zu postulieren.
- 1921 Stern und Gautier finden bei Intravitalfärbungen eine Permeabilitätsänderung der Farbstoffe unter Zusatz anderer Substanzen.
- 1923 Monakov nennt die Blut-Hirn-Schranke "ekto-mesodermale Barriere".
- 1924 Lehmann und Meesmann weisen Donnan-Potential zwischen Blut und Liquor nach.

- 1925 Jacobi und Magnus weisen die Liquor-Sekretion direkt vom Ependym her nach.
- 1926 Wittgenstein und Krebs beobachten, daß organische und anorganische Anionen vom Blut in den Liquor wechseln, nicht aber die Kationen, bis auf endogene anorganische Kationen. Es bestehe für Kolloide des Blutes praktische Impermeabilität.
- 1927 Mestrezat formuliert seine Dialysetheorie der Liquorbildung anhand von Modell-Versuchen mit semipermeablen Membranen.
- 1927 Gartner meint, wichtige Substrate der BLS liegen im Plexus-Epithel; sehr viel wichtiger aber sei die membrana limitans gliae externa, die ektodermale von mesodermalen Hirnanteilen trenne; ihr Untergang bewirke den Zusammenbruch der BLS/BHS.
- 1927 BÜCHLER (12) findet Cholesterin nur im Liquor von Patienten mit cerebralem Gefäßschaden und damit Störung der BLS.
- 1928 Eskuchen führt die Suboccipitalpunktion in die klinische Diagnostik ein.
- 1928 Kafka rechnet zur BLS neben den pl.ch. auch die Lamina epithelialis und Subarachnoidal-Räume.
- 1930 Purjesz, Dancz und Horvath schreiben den pl.ch. eine glomerulümähnliche Funktion zu. Der Liquor soll wie ein Dialysat die villi choroidei passieren und durch das Plexus-Epithel zum Sekretionsprodukt transformiert werden.
- 1933 PLAUT und RUDY (79, 80, 81, 82) erforschen den Cholesterin-Gehalt des Liquors und weisen auf die positive Korrelation zum Liquor-Eiweiß hin.
- 1935 KATZENELBOGEN (51) veröffentlicht seine zusammenfassende Studie über den Liquor.
- 1937 Seuberling weist auf ortsabhängige Phospholipid-Konzentrationen im Liquor hin (occipito-lumbale Dissoziation)

- 1937 LEHMANN-FACTUS (58) untersucht die Liquores neurologisch-psychiatrisch Kranker und findet bei Schizophrenen eine starke "Hirn-Lipoid-Reaktion" im Sinne einer AG/AK-Reaktion.
- 1937 EDERLE (31) schätzt die diagnostische Bedeutung des Liquor-Cholesterin allein für recht gering ein.
- 1939 ROEDER (96) hält von der solitären Liquorlipidforschung nicht viel. Er meint, die Hauptmenge der Hirnstoffwechselprodukte werde ohnehin über die Blut-Hirn-Schranke ohne wesentliche Liquor-Kontakte ins Blut abgeführt.
- 1942 KUJATH (54) weist der Cholesterin-Bestimmung in der Diagnostik einen wichtigeren Platz zu.
- 1944 Selbach und Trappe trennen säulenchromatographisch freies von verestertem Cholesterin.
- 1954 Stammler weist färberisch Plasmalogene im CSF nach.
- 1957 Lynen findet alle Enzyme zur Fett-Synthese im Hirn.
- ab 1958 TOURTELLOTTE (122) und sein Arbeitskreis untersuchen die Hirn- und Liquorlipide.
- 1959 Schneider lokalisiert die Enzyme zur Fett-Synthese in die Mitochondrien und zeigt die ATP-Abhängigkeit der Bildung von Kephalin und Lecithin.
- 1960 Papadopoulos findet im Liquor Lysolecithin.
- 1960 WELCH und FRIEDMANN (132) finden in den villi arachnoidales des Affen druckabhängige Klappenmechanismen zwischen Liquorraum und venösen Sinus.
- 1961 Pappenheimer et al. stellen Perfusionsversuche am isolierten Hirn an.
- 1961 Curtis und Seipel führen die Papier-Chromatographie in die Liquor-Lipid-Forschung ein.
- 1962 MC ARDLE und ZILKHA (65) finden Kephalin im Liquor über Serumwert erhöht und folgern hieraus eine aktive Stoffwechselleistung des Gehirns, die sich im Liquor ausdrücke.
- 1963 Bering und Sato finden, daß mehr als 40% des Liquors extraventriculär produziert werden.

- 1963 PHILIPPS u. ROBINSON (94); Jatzkewitz u.a. führen die DC in die CSF-Lipid-Bestimmung ein.
- 1964 Fischer und Haupt weisen Lysolecithin als Endprodukt der C'-Kette mit stark cytolytischer Wirkung nach. (Thompson: Auflösung von Hirn-Substanzen durch Lysolecithin in vitro)
- 1965 BRANDRUP (8) findet Serum-Lipid-Erhöhung bei manisch Depressiven.
- 1965 Bering weist nach, daß auch die vom plexus choroideus befreite Ventrikelwand zur Sekretion befähigt ist.
- 1965 Severinghaus vergleicht die Transportleistung der pl.ch. mit der des Nephron (Liquor als "Neuralurin" bezeichnet).
- 1965 Beginn von Liquor- und Serum-Lipidanalysen des Arbeitskreises um SCHRAPPE (108).
- 1966 Seitelberger bezeichnet den Liquor als "Fenster zum intimen Hirnstoffwechsel".
- 1966 PILZ (77) et al. überprüfen die bisher gesammelten Ergebnisse in der Liquor-Lipid-Forschung.
- 1968 CUTLER (23) weist in umfassenden Versuchen nach, daß Absorptions- und Formationsrate des CSF druckabhängig seien.
- 1968 TENNYSON et al. (118) untersuchen elektronenmikroskopisch die Feinstruktur des plexus choroideus und finden Hinweise für aktive sekretorische Stoffwechselleistungen.
- 1968 LICKINT (61) "Vom Zweck des Liquorsystems": Der Liquor sorgt für die Konstanz des arteriellen Effektivdruckes im ZNS und sei als physiologisches Autonomiesystem des ZNS für den Umweltfaktor der Gewichtsbedingungen zu betrachten.
- 1969 CORELL (20a) weist nach, daß Elektrostimulation des Thalamus im Gebiet des ncl. amygdaloideus eine Erhöhung der Serum-Lipide zur Folge hat.
- 1970 PILZ (75) gibt in seiner Monographie über die Liquorlipide einen umfassenden Überblick über Methodik und Ergebnisse in der Liquorlipidforschung.

1.2. Derzeitige Ansichten: Orte der Liquorbildung

Hirn-Schrankensysteme

Transportphänomene

Liquorströmung und -resorption

Funktion des Liquors

Ebenso wie die bereits 1669 von Lower in "De corde" und in "De origine catarrhis" geäußerte Annahme zum Liquorfluß modern anmutet, erstaunt, wie wenig sie bekannt sind. (BRISMAN (9)). Erst unserem Jahrhundert gelang mit Entwicklung neuer optischer und präparatorischer Verfahren ein echter Fortschritt in der Frage nach Herkunft, Schicksal und Funktion des Liquors.

Als Hauptquelle der Liquorbildung wird heute der plexus choroideus angesehen, der etwa 60% des Gesamt-Liquors bildet (COXON (21), PILZ (75), Weed (1922), v.d. ZYPEN (140)). Aber auch das plexusfreie Ependym (Dandy 1914) sowie piale Gefäße (Bering und Sato (1965), COXON (21)) und eine eigene lumbale Quelle (Eichler 1965) sollen Liquor produzieren.

Nach J.A. Kappers (in: Symposium über den Liquor cerebrospinalis, Wien 1965) entwickelt sich der telencephale pl.ch. beim menschlichen Embryo ab der 6. Woche der Schwangerschaft (SFL 18 mm) am caudo-dorsalen Rand des foramen interventriculare MONROI und wächst mit der Ausbildung der Hemisphären weiter aus.

Bis zur 11. Woche hat der pl.ch. auch noch hämatopoetische Potenz. Nach TENNYSON (118) ist das Plexus-Stroma reichlich mit Blutzell-Blasten und Angioblasten gefüllt; aus letzteren entwickeln sich die Plexus-Kapillaren. Kappers stimmt mit TENNYSON (118), QUADBECK (86, 87) u.a. überein, daß dem pl.ch. in seiner Entwicklung zunächst nutritive Funktion und erst relativ spät protektive Funktion zukomme.

Nach Auswachsen der Plexusfalte über lobuläre Struktur findet man im Stroma spongiösgelatinöses Maschenwerk mit stark hydrophiler mukoider Grundsubstanz. Das Epithel ist noch mehrschichtig-zylindrisch gelagert, im 4. Monat erfolgt die Reduktion des Stromas; das Epithel wird cuboid-einschichtig und enthält reichlich Glycogen, die Kerne liegen marginal; es bildet sich eine Basalmembran, die nach TENNYSON (118) teilweise gefenstert ist, aus. Ebenso differenziert sich lumenwärts ein Bürstensaum, teilweise Cilienstrukturen, alles Formationen, die auf aktive Stoffwechselleistung hinweisen. Das Stroma behält unter Einfluß exogener Noxen seine Fähigkeit zur Bildung pluripotenter Zellen ("Reiz-Pleocytose") im Sinne des RHS bei. Auch physiologisch werden Makrophagen und lymphocytäre Wanderzellen ("Kolmer-Zellen") nachgewiesen. An Orten schwächerer Durchblutung scheint das Glycogen besonders angehäuft (Fähigkeit zur anaeroben Glycolyse). Wechsler (in: Symposion über den Liquor cerebrospinalis, Wien, 1965) äußert nach elektronenoptischen Studien an den Liquorräumen des Hahnes (*Gallus domesticus*), daß nach Ausrichtung des Bürstensaumes bzw. der Basalmembran der Stofftransport vom Liquor via plexus-Epithelien ins Hirn stattfindet, daß der hohe Eiweißgehalt embryonalen Liquors als aktive Stoffwechselleistung aufzufassen sei und nicht als Serum-Dialysat. Andererseits meint Behnsen, der embryonale pl.ch. habe zunächst rein nutritive Funktion und sei als Schutz-Organ noch höchst mangelhaft gerüstet. Auf diese Weise sei auch erklärbar, wie es beim Neugeborenen, nicht aber bei älteren Kindern und Erwachsenen, zum Kernikterus komme (s. auch TENNYSON (118) und Kappers).

Nach TENNYSON (118) teilt man histologisch 3 Stadien in der plexus-Entwicklung ein:

I Pseudostratifiziertes Epithel: 2 - 3 Zellreihen dick, Mikrovilli irregulär, bulbäre Protrusionen, gelegentlich Cilienbildung, sehr zarte, gefensterte Basalmembran. Zellorganellen bis auf Lysosomen vorhanden.

II Granuläres Säulen-Epithel: einreihig, Zellstrukturen kräftiger, Glycogenreichtum der Epithelien

III Glycogen-beladenes Epithel: Zellorganellen durch Glycogen beiseite gedrängt, Mikrovilli wieder etwas verkleinert. Lysosomen vorhanden.

Die Forscherin konnte die Inkorporation isotonenmarkierter Substanzen und deren Transport in vesiculae nachweisen.

Funktionelle Ähnlichkeiten stoffaustauschender Schranken im Körper einerseits und strukturelle Gemeinsamkeiten dieser Schranken zum Anderen (Ciliarkörper: Blut-Kammerwasser, Darm-Mucosa: Blut-Nahrung, Tubulusendothelien der Niere: Blut-Harn, im weiteren Sinne auch Leber: Blut-Galle und Lunge: Blut-Sauerstoff) veranlaßten Untersuchungen des plexus choroideus und möglicher anderer Schranken-Systeme des Hirnes, wie sie schon Ehrlich 1885 postuliert hatte. (Ames 1964, BAUER (4), Bering und Sato 1965, COXON (21), CURL (22), Cushing 1914, CUTLER (23), Dandy 1914, 1919, DAVSON (24, 25), DENCKER (27), DOBBING (28), FLEISCHHAUER (36), Goldmann 1913, GILLAND (43), GLEES (in 57), HAMMARSTAD (45), HASHIMOTO (47), HARANATH (46), KATZENELBOGEN (51), LEVIN (60), LICKINT (61), LEONHARDT (59), MAIZELIS (66), MATIAR-VAHAR (68), MESTER (69), PEXIEDER u. JELINEK (74), Pappenheimer 1962, QUADBECK (86, 87), RABL (88),

ROEDER (96), SCHALTENBRAND (106), SISSON (101),
 SWAHN (104), TENNYSON (118), TOCHINA (121),
 TOURTELLOTTE (126), VERRON u. SCHINKE (127),
 WAELSCH (128), WAKSMAN (131), WELCH (132, 133),
 WÜTHRICH (in 99), v.d. ZYPEN (140).

Auf die Arbeiten von und um SCHRAPPE (108 - 112,
 89, 129, 130, 34, 40, 67, 92) sowie auf die Arbeiten
 von PILZ u. Mitarb. (76 - 78), die in einer umfassen-
 den Monographie über Liquorlipide (75) gipfeln, sei
 bereits hier hingewiesen.

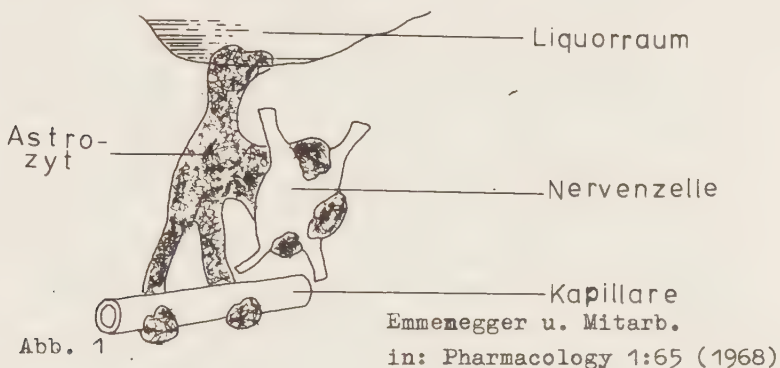
Über die Lokalisation dieser zunächst funktionell
 gedachten Schranke besteht noch keine völlige Einig-
 keit. Lajtha lehnt z.B. die Differenzierung in BLS,
 BHS, LHS (Blut-Liquor, Blut-Hirn, Liquor-Hirn) ab
 und spricht allgemein vom Hirn-Schranken-System.
 Für HARANATH (46) liegt das Substrat für die Schranke
 zwischen den jeweiligen Kompartimenten gleichermaßen
 in der "Grundsubstanz des ZNS" , gewiß keine sehr
 klärende Formulierung. Nachdem auch bis heute nicht
 eindeutig über die Virchow-Robin'-Räume entschieden
 ist (LICKINT (61), QUADBECK (86, 87), HASHIMOTO (47),
 ROEDER (96)), wird eine endgültige Klärung wohl noch
 auf sich warten lassen. Im Allgemeinen kann man wohl
 CURL (22) und QUADBECK (86, 87) folgen, die im Capillar-
 endothel, der Basalmembran und der sie umfassenden und
 umgebenden Glia-Füßchen die Blut-Hirn-Schranke sehen.
 WAKSMAN (131) legt sich aufgrund vitalfärberischer Er-
 gebnisse auf das Gefäßendothel fest, erwähnt aber auch
 eine von Dempsey und Wislocki elektronenoptisch er-
 mittelte Schicht in den Virchow-Robin'-Räumen, denen
 ROEDER (96) so große Bedeutung zumaß.

Die Blut-Liquor-Schranke sieht CURL (22) im choroidalen
 Ependym; funktionell verwandt sei das freie Ventrikel-
 Ependym, das für ihn die Hirn-Liquor-Schranke darstellt.

Viele Hinweise, besonders von Autoren, die die Schranken zwischen den drei besprochenen Kompartimenten mittels Vitalfärbung und Perfusionsversuchen untersuchten (Goldmann 1913, FLEISCHHAUER (36), HASHIMOTO (47), MAIZELIS (66) u.a.) zeigen:

- der Stoffwechsel kann prinzipiell bilateral erfolgen
- die Schrankenfunktion kann durch Medikamente geändert werden
- es bestehen selektive Transportmechanismen und verschiedene Carrier-Systeme (enzymgekoppelt, symmetrisch) z.B. für Glucose, L-Dopa
- eine gewisse Rest-Porosität (QUADBECK (86), TENNYSON (118), HASHIMOTO (47) der Basalmembran besteht lokal begrenzt auch für größere hydratisierte Moleküle (Kohlenhydrate).
- die Schranke reift erst nach der Geburt voll aus (Kernikterus der Neugeborenen)
- für verschiedene Zonen der liquorführenden Räume sind besondere Resorptions- und Formationsmechanismen vorhanden (WÜTHRICH in (99), MATIAR-VAHAR (68))
- es besteht Anhalt für Krinocytose (Neurokrinie) in den Liquor (LEONHARDT (59), Bargmann)
- gleiche Stoffe werden regional verschieden stark resorbiert (CHEVALLIER (15), FLEISCHHAUER (36), MAIZELIS (66))
- die Liquorverhältnisse werden von spezifischen "Meßfühlern" kontrolliert (pH, Druck, Säure-Basen-Haushalt) (KIENLE (53), RABL (88))
- toxische Substanzen wirken nach Angriffort verschieden (Goldmann 1913, SISSON (101): intrathekale und intravenöse Farbinjektion)
- es bestehen hormonale Einflüsse auf die Schrankensysteme (Thyroxin) (TOURTELLOTTE (126))

Inwieweit der Liquor dem Serum ähnele (Ultrafiltrat) oder ihm verschieden sei - dafür gibt es so viele Beweise wie Gegendarstellungen. Sicherlich liegt die Wahrheit auch hier in der Mitte, wenngleich so prononzierte Formulierungen wie "Neural-Urin" oder "Fenster zum intimen Hirnstoffwechsel" jeweils zum Widerspruch reizen. FLEISCHHAUER (36) weist in diesem Zusammenhang der ventrikelnahen Neuroglia und speziell gebauten Astrocyten spezifische Funktionen zum Stoffwechsel zu. (Abb. 1)



Interessant ist in diesem Zusammenhang die Feststellung von CLOETENS (19), daß hirnfremde Phospholipide die BLS nicht passieren, wohl aber hirneigene. CORELL (20a) konnte 1969 mittels Elektrostimulation des Hypothalamus die Serum-Lipid-Konzentration erhöhen! CHEVALLIER (15) fand 1969 in der Hippocampus-Region und im Gebiet des ncl. dentatus Hinweise für bevorzugten Cholesterin-Transport, KIENLE (53) und RABL (88) weisen auf spezifische ~~MS~~fühler im Bereich der medulla oblongata (pH-Rezeptorenfelder) und subfornical (Liquordruck in den Ventrikeln) hin. So referiert KIENLE (53) auch, daß zwar der pCO_2 des Liquor mit dem des

arteriellen Blutes korreliere, nicht aber die Bicarbonat-Ionen-Konzentration, deren Regelung sowohl über den pl.ch. wie über die Wechselwirkung des Ventrikelliquors mit dem Hirngewebe gesteuert werde. LEONHARDT (59) aus dem Arbeitskreis um Bargmann beschreibt beim Kaninchen in der Wand des IV. Ventrikels in Höhe der area postrema mitochondrienreiche kugelige Strukturen, die in den Ventrikel hineinragen und aufgrund ihrer Struktur (Gehalt an Zell-Organellen) besonders stoffwechselaktiv erscheinen und Zeichen von Krinocytose (sim. Neurokrinie) aufweisen. Die enge räumliche Beziehung zu Rezeptoren legt auch einen funktionellen Zusammenhang nahe. HASHIMOTO (47) kann 1968 elektronenoptisch eine direkte Proteinaufnahme aus dem Liquor ins Hirn nachweisen, die gut mit den Ergebnissen Goldmanns und FLEISCHHAUERS übereinstimmt. Wichtige Strukturelemente stellen hierbei das Endothel der Capillaren in der a. postrema dar - es hat membranöse Fenster - sowie die Basalmenbran, die sie bedecken - den Pericyten - sie liegen hier weniger kompakt um sie wie in anderen Hirnabschnitten - und schließlich der perivaskuläre Saugfuß der Astrocyten (s. oben u. Abb. 1) der sich so auch in anderen Hirnabschnitten findet. HASHIMOTO verneint aufgrund seiner Ergebnisse die generelle Existenz der Virchow-Robin'-Räume (s. auch LICKINT (61)) und nimmt an, daß Proteine von den Astrocyten vornehmlich durch Pino-cytose aufgenommen und in ihnen lysosomal desintegriert werden, wie dies auch am proximalen Tubulus der Niere und im Epithel des Darmes nachgewiesen werden konnte.

Von anderer experimenteller Grundlage gingen SWAHN (104), DENCKER (27) et al. 1961 aus: sie untersuchten den noch 1969 von SISSON (101) verneinten Übertritt von Serum-Proteinen und -Lipoproteinen in den Liquor und fanden beim Gesunden sowohl Alpha₁-Lipoproteine und Alpha₂-Makroglobulin im Serum und hirnnahen Liquor; Beta-Lipoproteine fanden sich jedoch nur bei neurologischen Erkrankungen. (s. hierzu auch TOURTELLOTTE (126) und die Modellversuche von CAMPEANU (13, 14)) über transcapilläre Filtration von Proteinen und Lipoproteinen.)

H.J. BAUER (4) hat innerhalb seiner immunologischen Untersuchungen des Liquors festgestellt, daß der Urliquor als Sekretionsprodukt der plexus choroidei als sehr eiweißarm (1/600 Anteil des Serums) anzusehen sei, aber bereits alle Serum-Eiweiß-Fractionen enthalte. Ein stärkerer Influx von höheren organischen Molekülen (Proteine, Enzyme, Lipide) geschehe nur unter pathologischen Verhältnissen und stelle eine Transsudation aus dem Serum oder aber aus dem Hirnparenchym oder aus geschädigten freien oder ortsständigen Zellen der Liquorräume dar. Insgesamt überwogen sekretorische und transsudative Vorgänge gegenüber der reinen Diffusion aus dem Hirnparenchym, denn der CSF sei auch unter pathologischen Bedingungen dem Serum ähnlicher als dem Hirn. B. befindet sich hier im gewissen Gegensatz zu QUADBECK (86, 87), der meint, lipidlösliche Stoffe könnten frei die BHS passieren.

Normales Gamma-Globulin im Liquor stammt nach BAUER (4) fast ausschließlich aus dem Serum, während bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS bis zu 90% liquoreigene Globuline auftreten. (s. aber SISSON (101) und andererseits TOURTELLOTTE (126)).

Als Rechtfertigung der Untersuchungen von LEHMANN-FACIUS (58), dessen 1937 veröffentlichte Untersuchungen über immunologische Phänomene im Liquor von ROEDER (96) 1939 so scharf verworfen worden waren, kann man die Feststellung BAUERS ansehen, daß Lysolecithin als Endprodukt der C'-Kette (Fischer u. Haupt 1964) stark cytolitische Fähigkeiten habe (MESTER (69), SIMON (100)). BAUER vermutet, daß es neben Lysolecithin auch andere Lysophosphatide geben müsse (DEBUCH (26)), die mit LINDLAR (62, 63) als Abbau-Zwischenprodukte bei Untergang von Hirnsubstanz gelten können, bei LEHMANN-FACIUS "Hirn-Abbau-Reaktion" genannt, wenngleich auch Lysolecithin als physiologischer Bestandteil des Serums und Liquors infolge normaler Abbauvorgänge bereits nachgewiesen wurde.

Eine Bestätigung der interessanten Befunde von LEHMANN-FACIUS bei Schizophrenen findet sich jedoch bei BAUER nicht.

Einen weiteren interessanten Aspekt in der selektiven Transportfunktion der BHS stellt die bekannte Behandlung des Parkinsonismus mit L-Dopa dar: der eigentliche Wirkstoff, das Dopamin, kann die BHS nicht überwinden, während L-Dopa transportiert wird und erst intracerebral zu Dopamin synthetisiert wird. Die Vermutung liegt nahe, daß auch hier Carrier-Mechanismen, wie sie für Glucose im Uridin-Diphosphat vermutet werden, wirksam sind.

Unter all diese referierten Ergebnisse und Fragen können wir das Schlußwort in LEVINS Arbeit (60) setzen:

"The barrier phenomena in brain are presented as the result of several complex processes regulating the level of a substance between the nervous tissue and its surrounding fields, blood and CSF. Such processes, capillary and choroidal permeability, characteristics of the extracellular space, regional differences, metabolism of the substance, internal pools, rate of efflux, etc., taken together, give the peculiarities of the system..."

Hinsichtlich der Produktionsmenge an Liquor stimmen die Ergebnisse der Untersucher recht gut überein (Tagesmengen):

SCHALTENBRAND (106) ca. 500 ml

SCHINKE u. VERRON (127) ca. 1000 ml
(beim Neugeborenen)

RECKEL u. SCHRAPPE (89) 500 - 700 ml

CUTLER (23) 750 - 850 ml

(sehr interessante Untersuchungen über Druckabhängigkeit der CSF-Produktion und -resorption: CSF-Produktion sistiert bei Drucken unter 65 mm H₂O, steigt druckabhängig bis 200 mm H₂O, Resorption sogar bis 250 mm H₂O. Höhere Drucke sind für Resorption und Formation wirkungslos. Bei 112 mm H₂O halten sich Formation und Resorption die Waage.)

SISSON (101) ca. 700 ml

(nach S. erneuert sich der Liquor alle 5 Stunden)

Bei weitem nicht so vielschichtig wie die Probleme um Hirn-Schranken-Systeme und Liquor-Produktion stellt sich die Strömung und Resorption des Liquor dar.

Eichhorn (in: Symposium über den Liquor cerebrospinalis, Wien, 1965) setzt sich mit den verschiedenen

Thesen über den Liquorfluß auseinander: nach SCHALTENBRAND (106) et al. kommuniziert der Ventrikel-Liquor über die foramina MONROI untereinander und findet über die foramina LUSCHKAE und MAGENDI Anschluß an den Cisternal-Liquor, der ja - wie oben erwähnt - nicht nur ein Produkt aus den Ventrikeln darstellt; er fließe dann an der dorsalen Seite des Spinalkanales hinunter in die Lumbalgegend und steige ventral wieder auf. Eichler vermutet neben den Ventrikeln und cisternalen Bildungsarten noch eine lumbale Liquorproduktionsstätte; alle drei "Quellen" beeinflussen sich gegenseitig. Eichhorn selbst findet unter normalen Bedingungen keine gerichtete Liquorströmung außer solcher, die durch Diffusionsmechanismen oder mechanische Erschütterung der Liquorsäule hervorgerufen wird, bejaht aber, daß durch liquorfremde Einflüsse die Durchströmung der liquorführenden Räume weiträumig ineinander eingeht und so eine weitgehende Durchmischung zustande kommen könne. Etwa in diesem Sinne ist auch die eingängige und gefällige Darstellung im Anatomischen Atlas von SOBOTTA-BECHER (102) zu verstehen. Über die Bedeutung der Abgrenzung spinaler von cisternal-ventrikulären Liquorräumen informiert umfassend MATIAR-VAHAR (68); in ihrer Arbeit über die occipito-lumbale Liquordissoziation (Seuberling 1937) finden sich implicite die Gründe für die Bevorzugung cisternalen Liquors gegenüber Lumbal-Liquor (s. auch RECKEL u. SCHRAPPE (89)).

Hinsichtlich der Liquorresorption können wir mit größerer Sicherheit auf den Feststellungen fußen, die Lower vor 300 Jahren traf. Sein Verdienst ist es, abweichend von Willis die Liquorrhoe aus der Nase als pathologisches Geschehen abgegrenzt zu haben und auf

den venösen Abflußweg hingewiesen zu haben. Erst mit der Entdeckung der nach ihm benannten PACCHIONI'-Granulationen und Klärung ihrer Funktion sowie der der villi arachnoidales sind die Substrate der Liquorresorption gefunden worden.

Elektronenoptische Vergleichsuntersuchungen am Kammerwinkel des Auges und den villi und granulationes arachnoidales (v.d. ZYPEN (140)) zeigen viele funktionelle und morphologische Gemeinsamkeiten, so daß die Substrate für den Liquorabfluß gesichert gelten können: der hirnnaher Liquor fließt über die PACCHIONI'-Granulationen (die v.d. ZYPEN nur bei Primaten, nicht aber bei Säuglingen, fand!) und villi arachnoidales (bei allen Säugern nachgewiesen) in die sinus venosi ab, hauptsächlich über den sinus sagittalis superior. Für die spinalen Liquorräume gilt ähnliches. Bering und Sato (1965) wollen sogar ventilkappen-ähnliche Strukturen in den villi-arachnoidales gefunden haben, die sich liquor- resp. venendruckabhängig öffnen oder schließen können. Ein schlagen-der und lange bekannter Beweis für den Abfluß über die venösen sinus und die venae jugulares ist im bekannten Queckenstedt'schen Versuch zu sehen.

Aus der recht umfänglichen Literatur zur Funktion des Liquors seien nur einige Standpunkte herausgegriffen: Wohl allgemein ist die hydrostatisch-hydrodynamische Funktion des Liquors anerkannt, die LICKINT (61) in seinen sehr interessanten und eleganten Versuchen sehr in den Vordergrund stellt. Bei L. finden sich auch weitere Hauptmeinungen: der Liquor sei

- a) Schutzpolster für das Hirn und Rückenmark
- b) Auftriebsmedium zur Aufhebung des Hirngewichtes
- c) Ausgleichsflüssigkeit für Volumenschwankungen (des Hirns und seiner Gefäße)
- d) "Lymphe" des ZNS zur
 - Wasser- und Nährstoffversorgung (Sorgo 1963)
 - Aufnahme von Schlacken und Giften
- e) Ausgleichsflüssigkeit für hydrostatischen Druck zwischen "arteriellem und venösem System" (GLEES (in 57), DAVSON (24))

In den Feststellungen LICKINTs sind die vielen Befunde anderer Autoren zu spezifischen Stoffwechselleistungen der Liquor-Grenzflächen kaum bewertet.

Sicherlich hat L. mit QUADBECK (87) und schon ROEDER (96) recht, wenn er bei Erörterung (und Bezweiflung) der Punkte a) bis d) für den Punkt d) anführt, daß das ZNS keinen extrazellulären Raum aufweise - gerade diese Funktion soll aber nach anderen Untersuchern (GLEES (in 57), SCHRAPPE (110)) der Liquor übernehmen - und Wasser- und Nährstoffversorgung über den Blutweg der pialen Gefäße durch direkte Aufnahme über die Pia-Glia-Strukturen als funktionelle Einheit erfolgen (HASHIMOTO (47), FLEISCHHAUER (36) u. Abb. 1).

L. schreibt: "Es ist beim heutigen Stand unseres Wissens (sc. 1968) nicht bekannt, ob die vergleichsweise geringe Stoffabgabe, die vom Hirngewebe in den Liquor stattfindet, überhaupt eine physiologische Bedeutung

hat." (Ähnlich schreibt auch SCHRAPPE (110), aber unter anderem Blickwinkel!) L. sieht die wesentliche Funktion des Liquors darin, "...mit Hilfe der Effektivdruck-Konstanz die arterielle Blutzufuhr zum Zentralnervensystem so weit als möglich von den variablen und ggf. störenden Einflüssen eines bedeutenden irdischen Umweltfaktors unabhängig zu machen: von den Gewichtsbedingungen." und: "...Die Hirnventrikel, die man als nutzlose Leerstellen im Organismus hätte deuten können sind nach Größe, Lage und "ormgebung sinnvoll gestaltete Innendruck-Kammern." (Hierher gehören auch die interessanten Befunde von PEXIEDER und JELINEK (74)).

Zum Liquordruck äußert sich LICKINT: "Die positive Venendruckschwelle (p_{DLV}) garantiert an allen Orten, wo Blutgefäße den Liquorraum verlassen, den fortwährenden und vollständigen Abfluß des Venenblutes aus dem Nervensystem. Wahrscheinlich dient der Eigendruck des Liquor^{raumes}~~druckes~~ vor allem diesen Zweck."

WÜTHRICH (in 99) meint, neben Druckausgleich komme dem Liquor im Säure-Basen-Haushalt des ZNS Ausgleichsfunktion zu; die nutritiven Eigenschaften schätzt er gering ein. W. zeigt u.E. jedoch allein schon mit einer Aufzählung der bekannten Liquor-Syndrome, daß der Liquor auch klinisch-chemische Aussagekraft besitzt.

Zur vollständigen Darstellung der Liquorfunktion gehört auch seine Stellung als Neurosekret-Transmitter (LEONHARDT (59), Bargmann).

Wir brauchen wohl nicht über die Bedeutung von Kolloid-Reaktionen, Zellzahl- und Glucose-Bestimmungen im Liquor zu berichten, um auf die diagnostische Bedeutung des Liquor aufmerksam zu machen.

Unbestritten mag bleiben, daß ein wesentlicher Weg des Hirnstoffwechsels über die Blut-Hirn-Schranke abläuft, ohne Spuren im Liquor zu hinterlassen (ROEDER (96),

QUADBECK (86)), aber ist nicht gerade diese Tatsache eine Resultante aus der Intaktheit der Hirn-Liquor-Schranke einerseits und der Blut-Liquor-Schranke andererseits? (Schon aus dieser Folgerung ergibt sich zwanglos die Notwendigkeit, bei Liquoranalysen synchrone Serum-Analysen mitzuführen, wobei sicher reizvoll wäre, simultan Cisternal-Liquor, Lumbal-Liquor, Cubital-Venen- und Jugularvenenblut zu entnehmen (ROEDER (96), MATIAR-VAHAR (68)). So wäre denn der Liquor in seinen Veränderungen, zumal in Abweichungen von simultanen Serum-Veränderungen, doch als echter Indikator für Intaktheit der Hirn-Liquor-Schranke anzusehen (merkwürdig nimmt sich hier die Feststellung von CORELL (20a) aus), ein "Fenster zum intimen Hirnstoffwechsel", wie es Seitelberger ausdrückte. Dieser Ausdruck ist wohl ebenso vorsichtig zu betrachten wie Severinghaus' Wort vom "Neural-Urin". Nach den eleganten Versuchen Dandys (1914) besteht wohl kaum mehr ein Zweifel daran, daß gerade der Ventrikel-Liquor zumindest hinsichtlich seines Volumens fast ganz aus dem Blut stammt. Da aber der Kreislauf des Plexus dem Hirn nicht nachgeschaltet ist, ist der Liquor in weiten Grenzen auch als Abbild des Serums zu betrachten. Wir haben jedoch experimentelle Anhalte dafür, daß nicht nur bei groben Hirn-Schranken-Störungen (BÜCHLER (12)), sondern auch bei diskreten Störungen in Auf- und Umbau im ZNS der Liquor und hier besonders sein Lipidprofil als recht feiner Indikator anzusehen ist (ALLING (2), BERNHEIMER (6), BRANDRUP (8), CHERAYIL (16), CHRISTENSEN-LOU u. MATZKE (17), DEBUCH (26), ELLRINGMANN (34), Farstad (1964), KAHLKE (50), KATZENELBOGEN (51), GLEES (in 57), LINDLAR (62, 63), Mc ARDLE u. ZILKHA (65), MATIAR-VAHAR (68), MESTER (69), PILZ (75, 77), PFEIFFER (83), PLAUT u. Mitarb. (79 - 82), POLYNDER (84), RECKEL u. SCHRAPPE (89),

RIEBELING (90), SELBACH u. TRAPPE (98), SIMON (100),
 SCHRAPPE u. STÖCKERT (108), SCHRAPPE (109, 110, 112),
 SCHULTE (116), TICHY (119, 120), TOURTELLOTTE (122 -
 126), WAELSCH u. WEIL-MALHERBE (128), WAGENHOFF (129),
 LISITSCHKOV (130)).

Konnten sich auch die Hoffnungen, die an die Untersuchungen von LEHMANN- FACIUS (58) geknüpft wurden (Diskussion zu 58 in (58)), nicht erfüllen, so bleiben doch Anhalte und Hoffnungen, trotz vieler Vorurteile (SCHRAPPE (110)), dem Liquor und damit dem Hirn auch in seinen subtilen und komplexen Funktionsstörungen näherzukommen. Sicherlich ist der Weg, der über LICKINT (61), EDERLE (31) und ROEDER (96) hinausführt, nicht mehr so sicher, es gelten aber die Hinweise SCHRAPPEs (110, S. 137).

2. Lipide im Liquor cerebrospinalis (CSF) und Serum (S)

2.1. Allgemeines

Mit Entdeckung der Ätiologie und Pathogenese vieler Thesaurismosen, die bis heute bei weitem nicht abgeschlossen ist (PFEIFFER (83), KAHLKE (50), in (29), in (99)), mit Aufdeckung cerebral-organischer und psychischer Komponenten bei manchen "somatischen" Erkrankungen, ja, Deduktion der somatischen auf die primär zentralnervöse Komponente ("Psychosomatische Erkrankungen") bekam die Liquorlipidforschung, die nach den dreißiger Jahren etwas erstarrt schien (ROEDER (96)), neue Impulse. Solche Zusammenhänge - manchmal ex juvantibus und zufällig entdeckt - ließen hoffen, auch für die psychopathologische Differenzierung und Raffung so weit gefiederter und vielbenannter psychischer Erkrankungen endlich im Liquor auch neurobiochemische Hilfen zu finden, zumal mit Einführung neuer Aufbereitungs- und Trenn-Verfahren - insbesondere der Chromatographie - die gesamte Lipidforschung zu einer großen und eigenen Disziplin gewachsen war (SCHETTLER (115)). Warum sollten nicht auch andere bislang ungeklärte Psychosyn-drome ihr Korrelat in einer Stoffwechselabweichung finden, hatten doch Stutte (1965) und SCHRAPPE 1963 (s. auch 111) auf die psychopathologischen Effekte der Hypoglykämie hinweisen können. Und doch mußte SCHRAPPE (110) noch 1968 trotz vieler gewonnener Erkenntnisse den Stellenwert der Neurobiochemie so fassen (110, S. 137):

"Klinisch-neurobiochemische Untersuchungen haben sich leider auch mit manchen Vorurteilen auseinanderzusetzen, und besonders belastend erweist sich

der Anspruch, sie müßten, da andere Meinungen versagt hätten, nun endlich das Rätsel der endogenen Psychosen einer Lösung zuführen. Gerade aber dieser Forderung kann die klinische Neurobiochemie, soweit man heute sieht, nicht genügen und vermutlich ist jenes Verlangen überhaupt unreal. Als ebenso falsch stellt sich andererseits die Folgerung dar, die klinische Neurobiochemie sei für unser Fachgebiet (sc. Neurologie und Psychiatrie) eben doch nur eine wenig bedeutende Hilfswissenschaft."

Wie PILZ (75) in seiner umfassenden Monographie andeutet, liegt eben die Crux gerade der Lipidforschung am ZNS darin, daß das Hirn in vivo nicht so zu traktieren ist wie manch anderes Organ, andererseits der Liquor als "Fenster zum intimen Hirnstoffwechsel" (Seitelberger) oft nur ein schwaches Abbild dessen, was sich im Hirn abspielt, zu geben vermag. Eindringlicher als SCHRAPPE (110, S. 138, 139) kann man Not und Notwendigkeit in der Neurobiochemie kaum formulieren. Auch unter solchen Aspekten sollten Bemühungen auf diesem Gebiet gesehen werden!

Mit Entwicklung der chromatographischen Verfahren, deren weitere Verfeinerung im Verband mit spektrophotographischen Analysen sicherlich noch mehr Einblick in den Aufbau der Lipide vermitteln wird, konnten indirekte Bestimmungsmethoden (TOURTELLOTTÉ (124)) verlassen werden. Die in Liquor und Serum auffindbaren Lipide gliedern sich wie in Tab. I dargestellt.

2.1.1. Einteilung der CSF-Lipide (komb. nach (75) und (26))

Tab. I

I FETTSAUREN

II NEUTRALE LIPIDE

Glyceride	Monoglyceride
	Diglyceride
	Triglyceride
Sterine	Cholesterin verestert
	Cholesterin unverestert (frei)

III GLYCERINPHOSPHATIDE

N-haltige	-Lecithin	= Phosphatidyl-cholin
	-Serin-Kephalin	= Phosphatidyl-serin
	-Colamin-Kephalin	= Phosphatidyl-äthanolamin
	-Lysophosphatide	= Lyso-Phosphatidyl-serin -äthanolamin
	-Acetalphosphatide (Plasmalogene)	
N-freie	-Phosphatidsäure	
	-Inositolphosphatide (Mono-, Di-, Tri-)	
	-Cardiolipin	

IV SPHINGOLIPIDE

Sphingomyelin
 Cerebroside (Kerasin, Nervon, Phrenosin etc.)
 Sulfatide
 Ganglioside

Tab. II Gliederung der Liquorlipide nach zunehmender Polarität

Ester-Cholesterin EC	}	Gesamt-Cholesterin GC
freies Cholesterin FC		
Glyceride	Tg	}
Cerebroside		
Kephalin	K	
Lecithin	L	
Sphingomyelin	Sp	
Lysolecithin	LL	Phospholipide PL

2.1.2. Herkunft der CSF-Lipide

So gut wir über den Lipidstoffwechsel im Hirn informiert sind (DEBUCH (26), in (29); Lynen (1957), Schneider (1959) zit. bei WAELSCH u. WEIL-MALHERBE (128)), so unbefriedigend sind die Erklärungen zur Herkunft der Liquorlipide. Sicherlich ist zuzugeben, daß beim Zusammenbruch der Schrankensysteme - traumatisch, entzündlich oder andersartig bedingt - ein Übertreten von Blut- und/oder Hirn-Lipiden in mehr oder weniger großem Ausmaß stattfindet, aber solche Zustandsbilder sind nicht Gegenstand der Frage, wenn gleich gerade sie häufig zur Beantwortung der Frage nach der physiologischen Herkunft der Liquor-Lipide herangezogen wurden.

Bei PILZ (75) findet sich ein Überblick über die derzeitigen Meinungen, uneinheitlich und teilweise diametral verschieden. Nach TOURTELLOTTE sollen die normalen CSF-Lipide nicht aus dem Blut stammen, da die Blut-Liquor-Schranke für sie impermeabel sei (vgl. hierzu S. 3 und 4 dieser Arbeit). Andererseits wird nach den Ergebnissen von CAMPEANU (13), SWAHN (104), DENCKER (27) u.a. eine graduell verschiedene

transkapilläre Filtration von Lipoproteiden wahrscheinlich gemacht; Triglyceride sollen durch in den Wandkapillaren gelegene Lipoproteid-Lipasen von ihren Fettsäuren befreit werden; diese sollen dann mit den Albuminen wandern, die auch Phosphatide - besonders Lysolecithin - binden sollen (SCHETTLER (115)).

Gerade aber die Beta-Lipoproteine, neben Alpha-Lipoproteinen Hauptfraktion für den Tg- und Phospholipid-Transport, werden nur bei neurologischen Erkrankungen im Liquor gefunden (SWAHN (104)), vermutlich der physikochemischen Eigenschaften des Apolipoproteins B wegen (SCHETTLER (115)). Nachdem aber die Prä-Beta-Lipoproteine und Alpha₁-Lipoproteine die Apoprotein-Gruppen A und C (neben B) besitzen und auch zum Transport sämtlicher vorkommender Lipide befähigt sind, wäre zu folgern, daß nach intracellulärem Transport mehr oder weniger desintegrierter Lipide aus dem Serum diese liquorseits nurmehr von Alpha₁- und Prä-Beta-Lipoproteinen transportiert werden. Prinzipiell ist dieser Transportweg genauso für hirneigene Lipide zu postulieren - womit wir zwar eine Deutung des Lipidtransportes durch die Schrankensysteme haben, jedoch nach wie vor nicht sagen können, ob die im CSF physiologisch vorhandenen Lipide aus dem Hirn oder Serum stammen. Hier wäre neben Untersuchungen mit isotope markierten Lipoproteidfraktionen, wie Brocklehurst sie mit J¹³¹-Albumin 1968 durchführte, die systematische Erforschung der Liquor-Lipoproteine analog zu SCHETTLER (115) nötig.

Denkbar wäre z.B., für die verschieden hohen Anteile von verestertem und freiem Cholesterin in Liquor und Serum nicht so sehr eine zentralvenös bedingte Verschiebung anzunehmen, sondern ein Vorherrschen von

Lipoproteinen mit verminderter Affinität zu Ester-Cholesterin im Liquor, wie sie im Plasma für die Prä-Beta-Lipoproteine nachgewiesen ist (SCHETTLER (115)) - eine Hypothese ...

Für den vermehrten - pathologischen - Einstrom von Lipiden in den Liquor hat TOUTELLOTTÉ (125) mehrere Möglichkeiten aufgezählt:

1. weiße Zellen im Liquor (Leukocyten?) geben bei ihrem Untergang Lipide frei
 2. Übertritt von Serum über pl.ch. und/oder Meningen
 3. direkter Übergang von Hirnlipiden in den Liquor
- PILZ (75) ergänzt (auch hinsichtlich Verminderung von CSF-Lipiden):
4. gesteigerte oder verminderte Liquorsekretion
 5. gesteigerte oder verminderte Liquorresorption
 6. Aufnahme von Hirnlipiden in die cerebralen Gefäße und nachfolgender Übertritt aus dem Serum in den Liquor
 7. Phagocytose von Liquorlipiden im Liquor (Lipomacrophagen)

Nach Knauer und Heidrich (1931) soll der Liquordruck ohne Einfluß auf die CSF-Lipide sein (s. auch LICKINT (61)).

Erhöhungen von Einzel-Fractionen (Kephalin, Sphingomyelin, freies Cholesterin, Cerebroside bei MS (TOURELLOTTE, ref. bei PILZ (75), atypisches Gangliosid bei M. TAY-SACHS (BERNHEIMER (6,7), Cholesterin bei M. HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN (PLAUT u. RUDY (79)), bei Tumoren (PLAUT (82)), bei Cholestasatom (PILZ u. BAUER 1968, zit. bei (75)) sollen auf direktem Übertritt aus dem Hirn resp. der Dura in den CSF beruhen. Uneinigkeit besteht bei der Frage, ob freies Cholesterin oder verestertes Cholesterin bei Entmarkungserkrankungen erhöht sei. Fest steht wohl, daß bei allen Erkrankungen, die mit Untergang von Hirngewebe einhergehen,

Cholesterinester entstehen (s. auch LINDLAR (62, 63)).

Hinsichtlich des Lysolecithin, das im ZNS ja nicht vorliegt, gibt SCHRAPPE (112) zu bedenken, daß die im Serum 1968 von Glomset nachgewiesene Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT), die vom Lecithin Fettsäuren auf freies Cholesterin überträgt, es somit verestert, wobei aus Lecithin das Lysophosphatid Lysolecithin wird, nicht nur im Serum vorliegen müsse, demzufolge die Anwesenheit von Lysolecithin im CSF keinen zwingenden Beweis für seine Herkunft aus dem Serum biete. Weitere erstaunliche Eigenschaften dieses Lysophosphatids beschreiben BAUER (4), MESTER (69) und SIMON (100).

Auch angesichts der neuen Ergebnisse, die SCHRAPPE (112) aus seinen intraindividuellen Lipid-Untersuchungen gewinnt, und die die Herkunft zumindest des "Umbau-Lipids" Ester-Cholesterin im Liquor aus dem ZNS nachweisen, formulieren wir vorsichtig mit PILZ (75) auch angesichts der eigenen Ergebnisse:

"Aus den bis jetzt vorliegenden Befunden muß geschlossen werden, daß in der Regel eine pathologische Vermehrung der CSF-Lipidmenge durch den Übertritt von Lipidbestandteilen aus dem Serum zustandekommt. In diesen Fällen handelt es sich um eine unspezifische Veränderung, die alle normalerweise vorkommenden Serum-Lipide mehr oder weniger betrifft. Die früher geschilderten typischen Veränderungen, besonders die relative bzw. isolierte Kephalinzunahme bei Entmarkungsprozessen, könnte dagegen tatsächlich auf einen direkten Übertritt aus dem Hirngewebe zurückzuführen sein."

2.2. Einige Ergebnisse und Methoden bei der Erforschung der Liquor-Lipide

Es kann und soll nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, das Bemühen der verschiedenen Forscher um die Liquorlipide zu katalogisieren und abzuwägen. Wir verweisen hierzu auf PILZ (75), der sich der Mühe unterzogen hat, den derzeitigen Stand in Methodik und Ergebnissen in der Liquorlipidforschung umfassend darzustellen. Besonders erwähnt werden müssen jedoch die neueren Arbeiten von PILZ (75 - 78) und SCHRAPPE (108 - 112) in mehrfacher Hinsicht: die Ergebnisse nach Einführung der Dünnschicht-Chromatographie (Jatzkewitz; ROBINSON, PHILIPPS (94)) und die von SCHRAPPE (108, 109) neu konzipierte und ausgebaute Simultan-Untersuchung von Serum und Liquor am gleichen Patienten. Schon recht früh dürfte die Notwendigkeit von Serum-Kontroll-Untersuchungen erkannt worden sein. Daß erst 1933 von PLAUT und RUDY (80) solche Befunde mitgeteilt werden, mag wesentlich auf methodische Schwierigkeiten in der Darstellung der Liquorlipide zurückzuführen sein (s. PILZ (75), TOURTELLOTE (124) und histor. Tabelle dieser Arbeit), konnte doch noch BÜCHLER (12) 1927 sagen: "Wir sind klar darüber, daß Normal-Liquores Cholesterin nicht in geringsten Spuren enthalten...", wenngleich Chauffard, Grigaut et al. 1911 Normalwerte von 0,007 - 0,014 %o im Liquor gefunden hatten. Bei PILZ (75, S. 60, 64, 69) zeigt sich sehr anschaulich, welchen wesentlichen Beitrag die chromatographischen Verfahren in der CSF-Lipidforschung in qualitativer und quantitativer Hinsicht haben und noch haben werden, wobei unser Augenmerk besonders der Dünnschicht-Chromatographie gilt.

Eine weitere wesentliche Differenzierung in der Lipidbestimmung basiert auf der Erkenntnis der occipito-lumbalen Liquordissoziation (Seuberling (1938), Scheid, MATIAR-VAHAR (68)), die die cisternale Liquorentnahme (Eskuchen (1928)) aktualisierte.

Eine wichtige Rolle spielt nach wie vor das Extraktionsverfahren. So konnten von PILZ u. FRICK (77) Kepheline im Liquor zunächst nicht dargestellt werden, da der zuvor gefriergetrocknete Liquor zur Lipidextraktion erhitzt wurde.

Hinsichtlich der Wahl der Lösungsmittel für Liquoraufbereitung steht man heute noch vor der Alternative, unpolare Lösungsmittel zu verwenden und zu Gunsten größerer Reinheit auf die Extraktion von Lysolecithin zu verzichten oder bei polaren Mitteln Störstoffe mitzuführen (Krisch, zit. bei SCHRAPPE (110)).

Auf die Störeinflüsse von Zeit und Temperatur auf die Lipidbestimmungen haben SCHRAPPE (110: Lysolecithin-Anstieg durch Lecithin-Zersetzung) SÖHNGEN (103) in seinen Vergleichen von Extraktionsverfahren sowie EBERHAGEN (30) und SYLVESTER (105) hingewiesen.

Das Alter scheint keinen Einfluß auf die CSF-Lipide zu haben (SCHRAPPE (109)), wohl aber auf die S-Lipide (KUNZE, OLTHOFF (56)).

So sind denn auch bis heute nur schwer Vergleiche zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren anzustellen; die Differenzen beginnen bei der Auswahl der Patienten und führen über Aufarbeitungsmethoden verschiedener Art und verschiedene Trennverfahren der Lipidklassen zu rechnerisch differenten Bezügen und mehr oder weniger berechtigten statistischen Bearbeitungen. Solche Arbeiten, wie die von BRANDRUP (8), bei denen die statistischen Überlegungen vor der Untersuchung stehen und nicht den Untersuchungen nachher

eine statistische Zwangsjacke verpaßt wird, finden sich selten, lassen sich häufig auch nicht ermöglichen (s. unten). In diesem Rahmen sei auf die Sonderstellung von Cholesterin und seinen Estern sowie Kephalin hingewiesen. SCHRAPPE (109, 110, 112) und sein Kreis (40), (67), (103), (116), (129), (130) und Mc ARDLE und ZILKHA (65) haben eingehend darauf Bezug genommen. Es bestehen berechnete Anhalte dafür, den Ester-Gehalt des Liquors im Bezug auf die Phospholipide als unabhängiges diagnostisches Kriterium zur Erfassung auch psychiatrischer Erkrankungen (Prozeß-Schizophrenie, Involutionspsychosen, atrophisierende Hirnprozesse) bewerten zu können. Bei PILZ (75) finden wir erstaunlicherweise keinen Hinweis auf die enzymatische Bestimmung der Neutralfette im Liquor, wie sie von Eggstein u. Kreutz 1965 für Serum-Neutralfett-Bestimmungen eingeführt wurde. Hiermit ist uns eine empfindliche und kaum störanfällige Methode (ZÖLLNER, WOLFRAM (139)) in die Hand gegeben, die sicher ihren festen Platz in der Liquorlipidanalyse finden wird, zumal die Schrankenphänomene gerade in Hinblick auf Triglyceride noch der Klärung bedürfen. Es finden sich auch bei PILZ (75) keine vergleichenden Darstellungen von Serum-, Liquor- und Hirnanteilen an Triglycerid; es sollen im Hirn keine Glyceride vorkommen (WAGENHOFF (129)); im CSF finden sich jedoch in allen Fällen durchaus respektable Mengen davon. Woher kommen sie? Selektiver Transport aus dem Serum? Endprodukt aus "Umbau-Reaktion" im ZNS?

2.2.1. Normales Lipidmuster des CSF, Serums und Gehirns

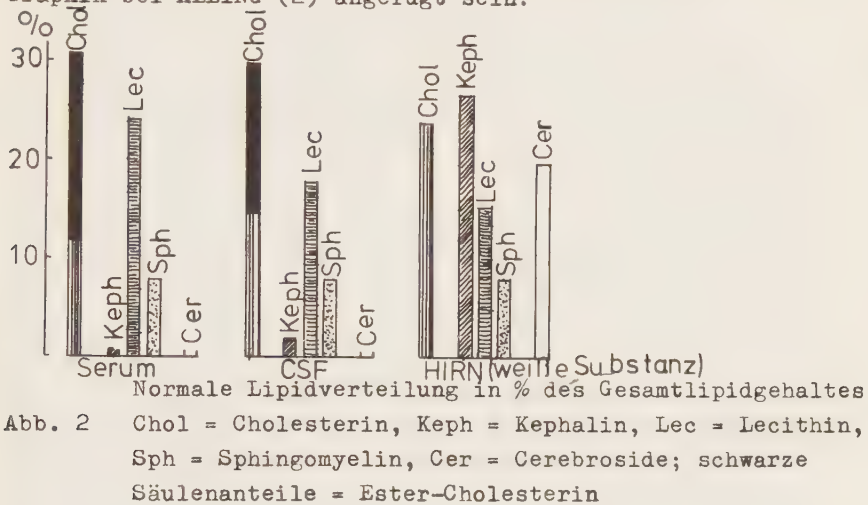
Wer nach neuen "Normalwerten" für Hirn-, Liquor- und Serum-Lipide in der Literatur sucht, sieht sich einem Dickicht von Bezugssystemen und Schwankungsbreiten

gegenüber: Bezüge auf feuchte, trockene Nativmassen und -volumina, molare Angaben, Bezug auf 100 Gramm bzw. Milliliter, dazu die "Lipoidzahl" nach RIEBELING (91) machen es nicht leicht, sich zu orientieren. Dazu kommt oft, daß solche Werte aus Sammel-Liquores, als PEG-Liquores auch meist lumbal entnommen, ermittelt werden. Wenn auch hier die schon recht alten Tabellen von TOURTELLOTTE und Pap^adopoulos wiedergegeben werden, zeigt dies die ganze Problematik solcher vergleichender Untersuchungen.

Tab. III Lipidgehalt der grauen (1) und weißen Substanz des Gehirns (2), des Serums (3) sowie des Liquors (4) nach TOURTELLOTTE u. Mitarb. (1958) (Hirnlipide in Anlehnung an Le Baron u. Folch (1957) und Pap^adopoulos u. Mitarb. (1960), in mg% des Gewebsfeuchtgewichtes bzw. der Nativmenge (so bei PILZ (75) 1970)

	Tourtellotte				Pap ^a dopoulos			
	1	2	3	4	1	2	3	4
freies Cholesterin	1000	4500	54	0,109	-	-	-	-
Ester-Cholesterin	Ø	Ø	126	0,292	-	-	-	-
Lecithin	1100	1100	119	0,168	1400	2260	177	0,29
Sphingomyelin	600	3000	42	0,087	310	1350	22	0,08
Kephalin	700	2100	18	0,091	900	3500	13	0,08
Cerebroside	1100	5800	27	0,059	-	-	-	-
Sulfatide	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysolecithin	-	-	-	-	90	580	18	0,03

Zur besseren Darstellung mag noch eine einprägsame Graphik bei ALLING (2) angefügt sein:



Auf Ergebnisse aus dem Arbeitskreis um SCHRAPPE wird später eingegangen werden.

B. HAUPTTEIL

1. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Da durchaus nicht nur von akademischem Interesse ist, ob und in welchem Maß das ZNS an der Liquorbildung beiteiligt ist, und wie weit das "Fenster zum intimen Hirnstoffwechsel" auch für normale Verhältnisse und psychische Erkrankungen geöffnet ist, entwickelten wir folgende Hypothese:

Wenn fortlaufend hirnnaher Liquor entnommen werde und zu simultanen Blut-Entnahmen hinsichtlich seines Eiweiß-Gehaltes und Lipidmusters in Bezug gesetzt werde, müßten Abweichungen später entnommener Proben gegenüber den Erst-Entnahmen in einer Verschiebung des Liquor-Lipid-Musters anzeigen können, ob sich der "frische" Liquor in seinem Lipid-Muster dem des Simultan-Serums annähert. Dies wäre als Zeichen für hauptsächliche CSF-Bildung aus dem Serum zu deuten. Jede andersgerichtete Zusammensetzung sei ein Zeichen für Einflüsse seitens des dritten Kompartimentes, des Hirns.

Wenn wir c.g.s. annehmen, daß der Liquor cerebrospinalis funktionell dem Extracellulär-Raum des Hirn entspreche (s. auch LEVIN (60)), könnte sein Lipidmuster bei zentral-nervösen Erkrankungen mit neurologisch-psychiatrischer Symptomatik diskrete Änderungen erfahren.

Es könnte bei Zutreffen dieser Annahme möglich werden, den endogenen Psychosen ein neurobiochemisches Korrelat zuzuweisen.

Innerhalb breitbasig angelegter Untersuchungen, die in Marburg schon ab 1964/1965 von SCHRAPPE und seinen ersten Mitarbeitern SÖHNGEN (103), SPALKE, RECKEL (89) und FRIESSEM (40) erstellt worden waren, so u.a.

Untersuchungen über Fettresorptionsstörungen bei neurologisch-psychiatrisch-Kranken (FRIESSEM (40), RIECHERS (92)), angeregt von den Befunden BRANDRUPS (8) und Farstads, fiel mir die Aufgabe zu, die oben formulierte Hypothese zu kontrollieren.

2.1. Krankengut

Die neurobiochemischen Untersuchungen zu dieser Arbeit sind 1968/69 im Klinischen Labor der Univ.-Nervenklinik Marburg/L. (Direktor: Prof. Dr. med. H. Jacob) durchgeführt worden.

Zur Untersuchung kamen Doppel-Portionen von Cisternal-Liquores und Simultan-Sera von 3 Frauen und 14 Männern, sämtlich zu dieser Zeit in stationärer neurologisch-psychiatrischer Behandlung.

Für die Belange dieser Arbeit wurde lediglich Freiheit der Patienten von gleichwie immer bedingten Stoffwechselleiden im üblichen Sinne vorausgesetzt.

So streut das Alter der Patienten im Bereich von 20 - 59 Jahren ($\bar{x} = 34,4$; $s = 10,35$; $s_{\bar{x}} = 2,51$) (s. Tab. IV) und es finden sich Patienten aus allen von SCHRAPPE und seinen damaligen Mitarbeitern (WAGENHOFF, LISITSCHKOV, SCHOLZ u.a.) untersuchten Diagnose-Gruppen. Eine Übersicht gibt Tab. IV:

Pat.Nr.	Alter	Diagn.	Diagnosenschlüssel und Fallzahl:
1.	20	A	A=phasisch-depressive Psychose (5)
2.	21	F	B=chron.-psychot.Verstimmungszustand (2)
3.	36	C	C=schizophrene Prozeß-Psychose (2)
4.	34	C	D=sog. Involutiopsychose (2)
5.	40	B	E=atrophisierender Hirnprozeß (1)
6.	30	A	F=cerebral-organische Erkrankung
7.	49	D	mit normalem EW-u. Zellgehalt
8.	37	B	des CSF (3)
9.	27	F	G=wie F, jedoch mit pathologischem
10.	40	F	EW-u. Zellgehalt des CSF (2)
11.	36	G	
12.	45	A	
13.	59	D	
14.	22	A	
15.	26	E	
16.	30	G	
17.	33	A	

Tab. IV Altersverteilung u. Diagnosen

2.2. Methodik

Nach den grundlegenden Untersuchungen von SCHRAPPE u. STÖCKERT (108), RECKEL u. SCHRAPPE (89) und SÖHNGEN (103) stand die Wahl der Bestimmungsmethoden für die Lipide sowie das Extraktionsverfahren weitgehend fest; dennoch sind von den einzelnen Untersuchern Alternativ-Untersuchungen (z.B. Cholesterin-Bestimmung colorimetrisch nach Digitonin-Fällung, zugleich auch nach DC-Auftrennung, Vergleich colorimetrischer Verfahren (WAGENHOFF (129), MEHRING (67), kleinere Modifikationen im Extraktionsverfahren) durchgeführt worden. Über andere Verfahren informiert FILZ (75) ausführlich.

2.2.1. Liquorgewinnung und Aufarbeitung (CSF und S)

Zwischen der Forderung, hirnnahen Liquor zu gewinnen, die auf der Erkenntnis der occipito-lumbalen Liquor-dissoziation (Seuberling, MATIAR-VAHAR (68)) und den Ergebnissen BAUERS (4) basiert (SCHRAPPE (110, s. 143)), und den medizinischen Bedenken hinsichtlich der Zumutbarkeit des diagnostischen Vorgehens in vivo stellt die Funktion der cisterna magna (Eskuchen (1928), als suboccipitale Liquorpunktion (SOP) in besonderer Lagerung des (auf dem Rücken liegenden) Patienten von RECKEL u. SCHRAPPE (89) konzipiert, das Vorgehen der Wahl dar, wird doch der Patient kaum belastet, wiewohl eine Dauerdrainage möglich ist. Führung und Position der Punktionskanüle in situ sowie Lagerung des Patienten lassen annehmen, daß in der Tat cisternaler Liquor ohne wesentliche Beimengungen thorako-lumbalen Liquors gewonnen wird (SCHRAPPE (110)).

Die Patienten kommen morgens nüchtern zur Liquor- und Blutentnahme. Abschluß der 1. Sammelphase (Probe A) erfolgt 15 min. nach Punktion. Zugleich wird Blut aus der Cubitalvene des Patienten entnommen.

Bei liegender Kanüle wird die 2. Sammelphase (Probe B) 120 min. nach Punktion mit simultaner Blutentnahme abgeschlossen. (Weitere geplante Probenentnahmen über 2 Stunden hinaus wurden angesichts der rasch abfallenden CSF-Produktionsrate (RECKEL u. SCHRAPPE (89)), zur Druckabhängigkeit der CSF-Produktion s. auch CUTLER (23); unterlassen.)

Aus den bereits genannten Gründen (s.S. 32) gelangen Liquor-und Blutproben sofort zur weiteren Aufarbeitung im Labor wie in Schema I bezeichnet.

Nach kontrollierenden Vorversuchen zur Ansatzmenge von Chloroform-Methanol-Gemisch (C/M = 2:1) zum Rohliquor haben wir uns für ein Verhältnis von 1:14 = CSF : C/M = 2:1 entschieden; geringere Mengen an C/M 2:1 erbrachten schlechtere Ausbeute, größere Mengen waren ohne besseren Effekt bei größerer Volumenbelastung. Für Serum wählten wir routinemäßig ein Verhältnis von S : C/M = 2:1 = 1 : 40 (s. auch SÖHNGEN (103)).

Auf peinliche Sauberkeit der verwendeten Geräte, insbesondere der Gläser, ist sehr zu achten, da gerade die Phospholipid-Bestimmungen bei auch nur geringer Verschmutzung der Proben völlig verdorben werden. Weitere Angaben über Apparate, Geräte, Reagentien s. Anhang.

Es empfiehlt sich, Pipetten für Lösungsmittel getrennt von "Wasser"-Pipetten zu benutzen.

Uns hat sich ein letztes Ausschwenken von Glasgefäßen (Kolben, Gläser, Pipetten) mit Aceton besser bewährt als deren Trocknung im Trockenschrank.

Besondere Aufmerksamkeit ist den Arbeiten am Rotationsverdampfer und der "FOLCH-Waschung" zu widmen.

2.2.2.1. Eiweiß (EW)

Der Gehalt der Liquor- und Serum-Proben an Eiweiß wurde im klinischen Labor mit den üblichen Methoden bestimmt.

2.2.2.2. Gesamt-Lipide ("ZÖLLNER-Wert") (GL)

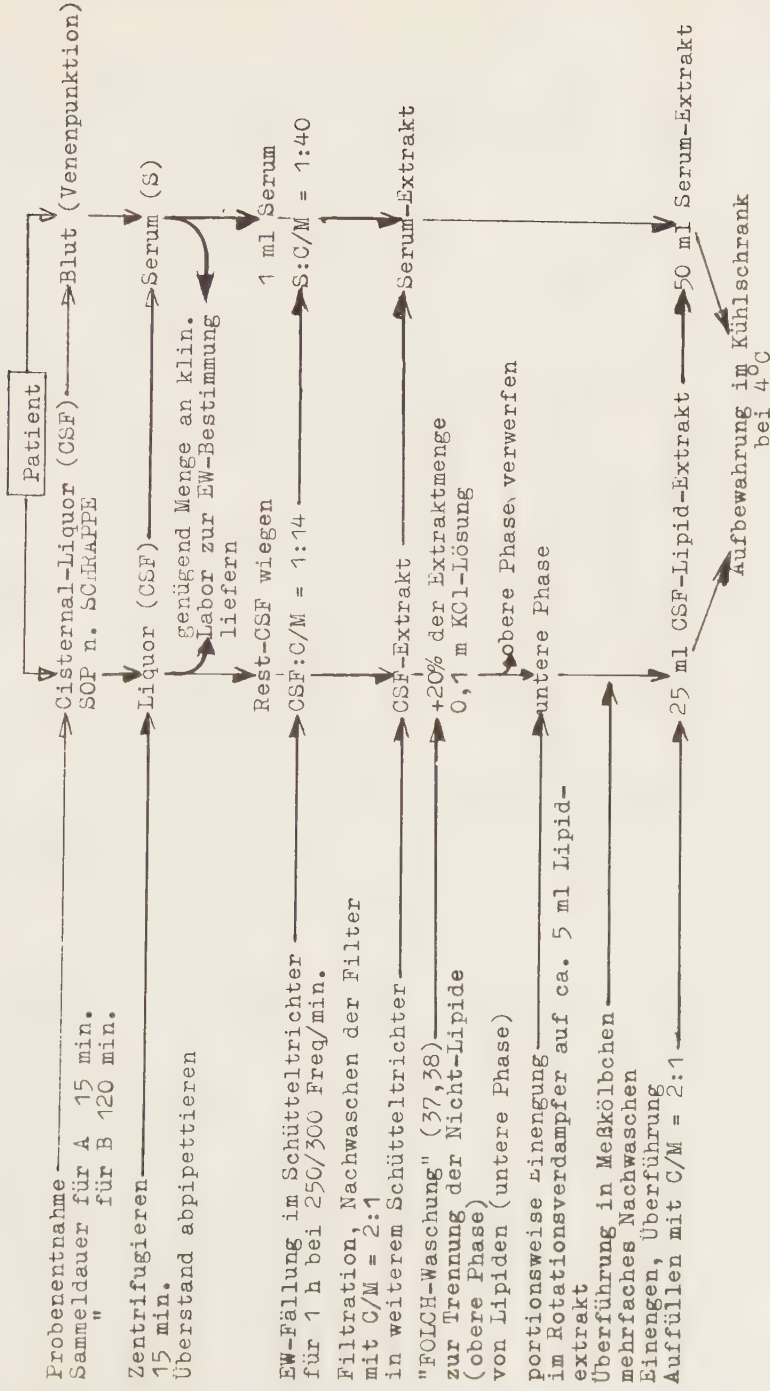
Die Bestimmung erfolgt nach dem von ZÖLLNER u. KIRSCH (138) mitgeteilten colorimetrischen Verfahren, der von Chabrol, Böszormenyi, Fallot und Charronat entwickelten Sulfo-Phospho-Vanillin-Reaktion (SPV); die Farbstoffentwicklung korreliert mit der Anzahl der in den Lipiden enthaltenen Doppelbindungen. Besondere Aufmerksamkeit ist der genauen Einhaltung von Zeitabständen zu widmen. Die Messung der Extinktion (E) der Proben soll nach exakt 45 min. zügig erfolgen. Im übrigen wird nach den Regeln der photometrischen Bestimmung verfahren: Mitführung von Leerwerten, Standardlösungen etc.

Vorgehen: Doppelproben zu je 0,5 ml CSF-Extrakt und 0,3 ml Serum-Extrakt (also insgesamt 8 Proben!) sowie Cholesterin-Standards von 10, 15, 20, 25 und 30 μg Chol. werden unter Stickstoffzustrom im Wasserbad von 45° vorsichtig (Randspritzer!) bis zur Trockenheit eingeengt. Nach Zusatz von jeweils 0,2 ml H_2SO_4 conc. kochen die Proben ca. 10 min. im Wasserbad, werden dann in 1-cm-Schliffcuvetten überführt und mit je 3 ml Farbreagens versetzt. Messung der Extinktion soll nach exakt 45 min. zügig erfolgen, da der Farbkomplex wieder exponentiell abbläßt.

Die Berechnung der Lipidgehalte der einzelnen Proben aus ihren Extinktionswerten erfolgt nach den üblichen

Schema I

Aufarbeitung der Proben



Regeln und darf vorausgesetzt werden. (Einzelheiten s. SCHULTE (116), WAGENHOFF (129)). Die Angabe erfolgt in mg%.

2.2.2.3. Gesamt-Cholesterin (GC)

Die Bestimmung erfolgt colorimetrisch nach ZLATKIS, ZAK und BOYLE (136).

Vorgehen: 4 ml CSF-Extrakt, bei sehr eiweißreichem CSF weniger (s. Korrelation von EW mit Cholesterin-Gehalt (PLAUT u. RUDY (79, 80)), und 1 ml Serum-Extrakt sowie 4 Standards zu 50 μ g Cholesterin werden bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in 1,5 ml Eisessig gelöst und gründlich mittels Glasplümper mit 1 ml Farbreagens gemischt und in 1-cm-Schliffcuvetten überführt. Luftbläschen im viskösen Gemisch werden mittels Vakuum entfernt. Messung von E erfolgt nach exakt 45 min.

Die Berechnung erfolgt hier auf Mikromol% (μ mol%). Zur Wahl dieser Maßeinheit s. SCHRAPPE (108) und SCHULTE (116).

2.2.2.4. Gesamt-Phosphor (PL)

Wir bestimmen im "Gesamt-Phosphor" den molaren Phosphor-Anteil der Phospholipide. Hierbei ist vorausgesetzt, daß

- pro Mol Lipid je ein Mol Phosphor existiere,
- nur lipidaler Phosphor erfaßt sei; aller übriger Phosphor sei mit der vorangegangenen Aufarbeitung der Proben entfernt.

Die Bestimmung erfolgt nach der von Bartlett modifizierten Methode von FISKE u. SUBARROW (35) colorimetrisch nach vorhergehender Veraschung der Phospholipide

mit Perchlorsäure und Schwefelsäure. Ammonmolybdat-Lösung und "FISKE-Reagens" (s. Anh.) ergeben mit Phosphor einen stabilen blauen Farbstoff (Reduktion der Phosphormolybdänsäure mittels Aminonaphtholsulfonsäure).

Diese Bestimmung ist sehr empfindlich und verlangt exaktes Arbeiten mit peinlich sauberen Geräten.

Eine gute Kontrolle für sauberes Arbeiten - auch schon bei der Lipid-Extraktion - stellt die Einzelbestimmung der Phospholipide nach DC (s. 2.2.2.7.) und deren prozentualer Bezug auf den Gesamt-Phosphor-Wert dar (sog. Recovery, s. 2.3.1.), da die Einzelfraktionen nach DC nach diesem Verfahren bestimmt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß

- die von uns bestimmten Fraktionen (LL, Sp, K, L) nur die Haupt-Phospholipide darstellen
- daß kleinste "organische" P-Reste bei der Extraktion (FOLCH-Waschung) verlorengehen, andererseits "anorganische"-besser: nicht lipidale P-Anteile doch mitgeführt werden("Störstoffe", "Startpunkt-P" s. 2.2.2.5.).

Andere Methoden finden sich bei PILZ (75).

Vorgehen: Lipidextrakte (3 - 4 ml CSF-Extrakt und 2 x 2 ml S-Extrakt) und DC-P-Lipidfraktionen sowie Standards zu 1,2,3,4 und 5 µg Phosphor werden in Schliffzentrifugengläsern zur Trockenheit eingengt und mit 1 ml Veraschungsgemisch über Nacht bei 150° C im Trockenschrank verascht. Die Lösung muß klar sein, evtl. muß länger resp. höher erhitzt werden. Nach Abkühlung mischen wir intensiv mit Ammonmolybdatlösung (3,4 ml) und 0,2 ml FISKE-Reagens und kochen die fest verschlossenen Gläser 15 min. im Wasserbad. (Achtung! Wasserspritzer am Schliff, Siedepunktverzug!) Messung von E erfolgt nach Abkühlung bei Filter 760 nm im Zeiss-Photometer.

Die Berechnung erfolgt auf $\mu\text{mol}\%$. Bei den DC-Lipiden sind die zum Auftrag gekommenen Eluatmengen und die Extinktionen von "Kieselgel-Leerwerten" zu berücksichtigen.

2.2.2.5. Dünnschicht-chromatographische Auftrennungen (DC)

Im Vergleich von Effekt und Aufwand stellt sich die DC als das Verfahren der Wahl zur Trennung und Darstellung der Lipidfraktionen in Liquor, Serum und anderen Substanzen dar. Die hier angeführte Literatur zu Methodik und Ergebnissen mit der DC in der Serum- und Liquorlipidforschung (1,2,10,17,39,55,71,72,73,75-78, 94,100,108-110,112,113,114,129,130,139 des Literaturverzeichnisses) stellt eine kleine Auswahl dar, wiewohl Weicker erst 1959 (Klin.WSchr. 37:763-767 (1959)) diese von STAHL (113,114) entwickelte Methode auf unserem Gebiet nutzbar machte, gefolgt von Jatzkewitz, ROBINSON u. PHILIPPS (94) und Wagner u. Mitarb. Wir glauben angesichts der von STAHL (113,114) so vollständig und klar mitgeteilten Grundlagen der DC und ihre von PILZ (75) eingehend beschriebene Anwendung auf unserem Gebiet auf grundlegende Erörterungen verzichten zu können.

Vorgehen: a) Vorbereitung der Platten:

Der Auftrag der Kieselgelaufschwemmung (s.Anh.) auf die Glasplatten erfolgt zügig mit einem Spezialgerät; Schichtdicke: 0,25 mm. Nach Lufttrocknung (cave Staubaufzug!), ggf. weiter im Exsikkator unter CaCl_2 , werden die Platten 30 min. lang bei 110°C "aktiviert" und einem ersten Reinigungsvorlauf in Spezialtanks (Laufmittel: C/M=2:1) unterzogen, danach erneut getrocknet und vor dem Einsatz mittels Schablone den Erfordernissen entsprechend (Laufhöhe, Startbande etc.) markiert.

b) Trennung der Lipide mittels DC:

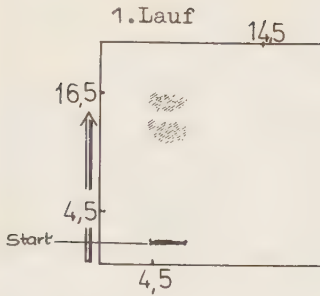
Dank vorausgehender Bestimmung des Auftrennungsmusters der Lipide durch SCHRAPPE, STÖCKERT u.a. (108) und Voruntersucher aus anderen Arbeitskreisen (ref. bei PILZ (75)) konnte auf einen Mitlauf von Standard-Lipiden sowie erneute Rf (Retention factor)-Bestimmungen verzichtet werden. Von den nach den anderen Bestimmungen verbleibenden Lipid-Extrakten wurden zumeist 20 ml vom Liquor-Extrakt und 12 ml vom Serum-Extrakt zur Trockenheit eingeengt, der Rückstand in 0,1 ml C/M=2:1 gelöst, in eine Mikroliter-Spritze (0,25 ml) aufgenommen und auf die markierte Startbande aufgetragen. Diese Prozedur ist nach jeweiliger Entnahme und Auftrag mehrfach zu wiederholen. Die Länge der Startbande für CSF beträgt 1,5 cm, für S 2 cm. Je schmaler die Bande, desto deutlicher die Trennung, desto weniger "tailing"!

Die Läufe erfolgten nach folgendem Schema: (s.S.45)

c) Weitere Bearbeitung der Fraktionen:

Bei vollständig trockener Platte sind die Substanzflecken für CE, Tg, FC ohne Anfärbung sichtbar, seltener die der Einzelfraktionen der P-Lipide.

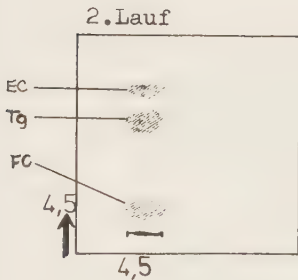
Die Flecken der Neutralfette werden mit einem Stichel großzügig markiert (s.Abb 2), mit einer G₃-Saugfritte abgesaugt und wie in Abb. 3 dargestellt weiter bearbeitet: mit peroxidfreiem Aether werden aus dem Kieselgel die Lipide eluiert und über den Frittenfilter in 25 ml-Kölbchen gefiltert.



Laufmittel: Aether:Petrolaether

Laufhöhe : 16,5 cm

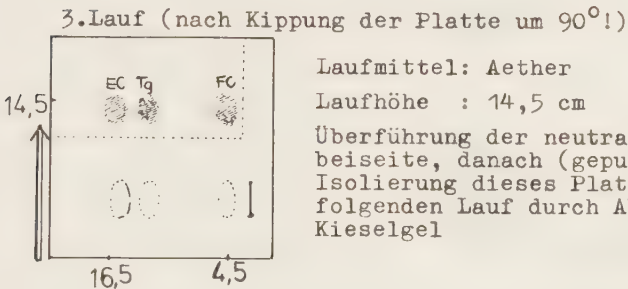
Auftrennung der neutralen Lipide.
in EC, Tg



Laufmittel: Aether

Laufhöhe : 4,5 cm

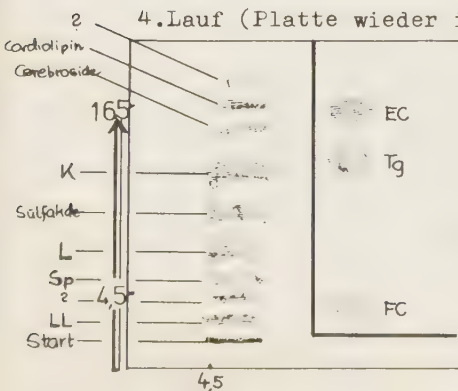
Trennung von freiem Cholesterin FC



Laufmittel: Aether

Laufhöhe : 14,5 cm

Überführung der neutralen Lipide
beiseite, danach (gepunktete Linien)
Isolierung dieses Plattenanteiles vom
folgenden Lauf durch Abschaben von
Kieselgel

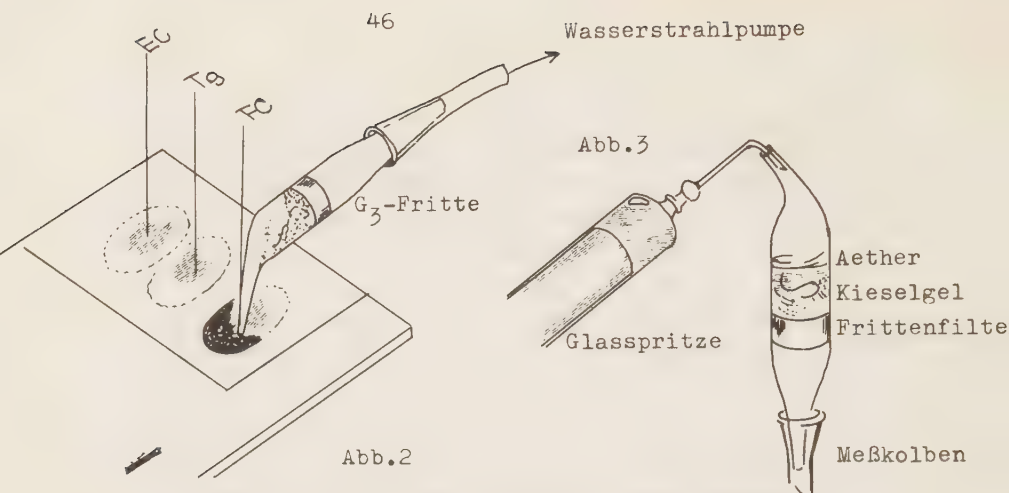


Laufmittel: Chloroform:Methanol:
Aq. dest.: Ammoniak conc.

Laufhöhe : 16,5 cm

Auftrennung der Phospholipide in
Einzelfractionen nach ihrer
Polarität

NB: weiterführende Auftrennungen
sind nach dem beschriebenen Ver-
fahren (2-dimensionale DC mit
verschiedenen Laufmitteln) mög-
lich und beschrieben (10, 39, 71,
75 u.a.) im Lit.-Verzeichnis



Die noch auf der Platte verbleibenden Phospholipide werden nun kurz in Jod-Dampf dargestellt (Mangold) und großzügig mit Stichel markiert; danach soll das Jod, was die PL anfärbte, möglichst vollständig abdampfen. Neben den Phospholipiden werden entsprechend große Kieselgel-Areale markiert, die als "Kieselgel-Leerwerte" mitgeführt werden (Abb.4). Hiernach werden die Einzelfraktionen

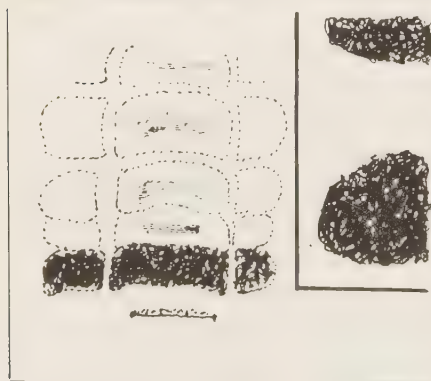


Abb.4

mittels feinen Haarpinsels und schaufelförmigen Spatels in gekennzeichnete (nummerierte) und zuvor mit Schliffstopfen leer gewogene Schliffstopfengläser überführt, ebenso die "Kieselgel-Leerwerte". Auf eine Bestimmung des "Startpunkt-Phosphors" wird verzichtet, da anzunehmen ist, daß es sich hier um nicht wandernde-nichtlipidale Störstoffe handelt.

Nach erneutem Wiegen ermitteln wir das Probenreingewicht; damit gelangen wir zur Ermittlung der Extinktion von 1g Kieselgel und so zur Berechnung der rein lipidbedingten Phosphor-Extinktion (s.2.2.2.7.). Das Molekular-Gewicht der Bezugssubstanz Phosphor beträgt nach (29) aufgerundet 31.

2.2.2.6. freies Cholesterin (FC) und Cholesterin-Ester (EC)

Von den Eluaten (pro Patient 4 25-ml-Kölbchen) werden für CSF 24 ml, vom FC- und EC-Kölbchen, für S vom FC-Kölbchen 24 ml, vom EC-Kölbchen 16 ml (in Berücksichtigung des Verhältnisses EC:FC im Serum) portionsweise wie beschrieben (s.2.2.2.3.) eingengt und zur besseren Lösung mit je 1,5 ml Eisessig versetzt über Nacht bewahrt. Die weitere Behandlung erfolgt wie unter 2.2.2.3. beschrieben.

Im Rechenansatz müssen natürlich die Gesamt-Portionen (25 ml) sowie Entnahmen (s.o.) berücksichtigt werden, ebenso die Auftragsmengen an Lipid-Extrakt auf die DC-Platte! Ein Rechenbeispiel sei für Serum-EC angefügt:

In 50 ml Serum-Extrakt sind 1 ml Nativ-Serum enthalten (50/1). 4 ml des Extraktes kamen zum Auftrag auf die DC-Platte. Vom Eluat der EC-Kieselgel-Fraktion (25 ml) wurden 16 ml eingengt (25/16). Auf 100 ml Serum aufgerechnet ergibt sich bei errechneter Rein-Extinktion E der Probe folgende Beziehung

$$E_{100} = \frac{E \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{1 \cdot 4 \cdot 16}$$

Die Umrechnung auf mg% erfolgt nach

$$\text{mg\%} = \frac{E \cdot 100}{E_{100} \cdot \text{MG}_{\text{Chol}}} \quad \text{und die Umrechnung}$$

$$\text{auf Mikromol\% : } \mu\text{mol\%} = \frac{\text{mg\%} \cdot 1000}{\text{MG}_{\text{Chol}}}$$

Für unsere Rechnung haben wir MG_{Chol} mit 386,7 angesetzt (29). Auch für Cholesterin läßt sich nach Ermittlung der Werte für DC-Platten-EC und -FC das Recovery gegenüber Gesamt-Cholesterin (GC) errechnen.

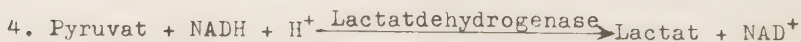
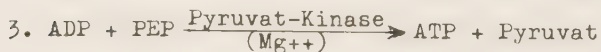
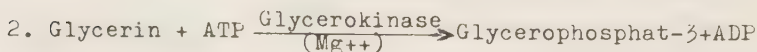
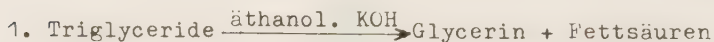
2.2.2.7. Lysolecithin (LL), Sphingomyelin (Sp), Lecithin (L), Kephalin (K)

Die ausgewogenen Kieselgelproben werden wie unter 2.2.2.4. für Gesamt-Phosphor beschrieben weiter behandelt. Wichtig ist die völlige Durchmischung von Kieselgel und Farb-Reagentien; nach völliger Durchmischung (Schütteln der Schliff-Zentrifugen-Gläser) muß zentrifugiert werden. Die Farbstoff-Lösung wird in die Meßcuvetten überführt.

Hier muß im Rechengang die "Kieselgel-Leerwert-Extinktion" gewichtsgerecht in Abzug von der Gesamt-Extinktion der Proben gebracht werden! Die Angabe erfolgt in $\mu\text{mol}\%$. Weiteres s. unter 2.3.2.

2.2.2.8. Triglyceride (Tg)

Über neuere Methoden zur Tg-Bestimmung ist noch bei PILZ (75) nichts zu finden (s.S.33 dieser Arbeit). Wir bestimmen die Tg nach der von Eggstein und Kreutz für Serum eingeführten enzymatischen Methode (Kreutz 1962, EGGSTEIN u. KREUTZ (33), ZÖLLNER, WOLFRAM u. WOLFRAM (139)), die auf folgender Reaktion basiert:



Enzymkinetisch bestimmend ist bei dieser Reaktionskette die Glycerokinase mit geringster spezifischer Aktivität. Wir messen also hier den molaren Umsatz von Glycerin durch die Glycerokinase, der sich indirekt im weiteren

Ablauf der Folgereaktionen ausdrückt.

Vorgehen: Zunächst erfolgt die Einengung der Tg-Eluate portionsweise (je 4 ml) wie schon beschrieben. Die letzte Portion der insgesamt 6 Portionen für CSF - für S nur 4 Portionen - wird nicht bis zur völligen Trockne eingengt, um Lipid-Verluste über Ausblasen von Tg-beladene Kieselgel-Partikeln zu vermeiden; aus gleichem Grund haben wir nur 24 ml resp. 16 ml Eluat verwendet, um exakt quantitativ zu arbeiten. Die letzte teileingengte Portion wird im Trockenschrank bei 50°C ohne N₂-Einblasen "getrocknet".

Es ist darauf zu achten, daß die benötigten Lösungen von Triäthylamin, TRA-Puffer, NaHCO₃, MgCl₂ und Tripalmitin-Standard (s. Anh.) nicht älter als 1 - 2 Tage sind.

Den Tg-Proben wird unter Beachtung möglichst vollständiger Benetzung der Schliffglasinnenwände 1 ml Triäthylamin-Lösung (s. Anh.) zugesetzt, dann der Luft-Sauerstoff mit N₂ ausgeblasen und die Gläser mit dieser "N₂-Atmosphäre" fest verschlossen über Nacht bei 50° im Trockenschrank bewahrt und morgens bei 75 - 80°C die verbliebene Feuchtigkeit in 5 - 6 Stunden gänzlich abgedampft.

Nun werden 1 ml TRA-Puffer und 2 ml reiner Petroläther zugesetzt, kurz zentrifugiert und die obere petrolätherische Phase, die die Tg-Fettsäuren enthält, abgehebert (und aufbewahrt, falls die Tg-Fettsäuren bestimmt werden sollen), dies noch 2 x wiederholt und schließlich der letzte Rest der Oberphase unter N₂ im Wasserbad abgedampft. Die untere Phase enthält jetzt das freie Tg-Glycerin. (Die beschriebene Behandlung erfahren auch Tripalmitin-Standards zu 30 µg Tripalmitin-Glycerin).

Bis auf die Glycerokinase gelangen jetzt alle Reaktionspartner zur Mischung:

je 0,5 ml Enzym-Gemisch (s. Anh.) werden in MT 4-Cuvetten pipettiert, dazu gelangen 0,2 ml Standard-Lösung,

0,5 ml CSF-Tg-Lösung und 0,3 ml S-Tg-Lösung, bei Bedarf ad 1,0 ml mit TRA-Puffer auffüllen. Die Cuvetten werden in den Schlitten des Eppendorf-Photometers eingesetzt und zunächst die unspezifische Extinktionsänderung 1-10 min. bei 366 nm (Filter) verfolgt. (Schichtdicke 1 cm).

Jetzt wird mit Zugabe von 0,005 ml (Spezialpipette!) Glycerokinase die spezifische Reaktion gestartet, die nach ca. 5 - 8 min. beendet ist. Die spezifische Extinktionsänderung muß kontinuierlich über die simultan ablaufende unspezifische Extinktionsänderung korrigiert werden. Prüfsubstrat für die molare Extinktionsänderung ist der mitlaufende Tripalmitin-Standard. Die molare Extinktionsänderung soll 3,36/Mol Tg betragen. Die Berechnung erfolgt auch hier auf Mikromol, wobei die verwendeten Mengen an Lipid-Extrakt zur DC und danach zur Einengung vom Kieselgel-Eluat berücksichtigt werden müssen:

Zunächst errechnen wir die Menge von Nativ-Lipidlösung pro ml Pufferlösung. Z.B. enthalten 50 ml Serum-Extrakt die Lipide, die 1 ml Nativserum enthält. Davon wurden 4 ml zur DC verwendet. Von 25 ml Tg-Eluat verwendeten wir 24 ml zur Tg-Bestimmung, so daß gilt:

$$\text{ml S/ml Puffer} = -\frac{1.4 \cdot 24}{50 \cdot 25} = \text{const.}, \text{ da immer 1 ml Nativ-Serum zur Aufarbeitung kam.}$$

Für CSF ändern sich die Einzelwerte, da die Nativmenge variiert und die Lipidextraktmenge nur 25 ml beträgt, von der 16 ml zur DC verwendet wurden.

Die Gesamt-Extinktion von 100 ml Nativ-Substanz errechnet sich nach

$$E_{100} = \frac{E \cdot 100}{(\text{ml Nativsubstanz/ml Puffer}) \cdot (\text{ml Reaktionsmenge})}$$

Unter "Reaktionsmenge" ist die in Ansatz gekommene Liquor- resp. Serum-Tg-Lösung zu verstehen. Der Quotient aus Gesamt-Extinktion und E pro Mikromol Tg (errechnet aus der Extinktion der Tripalmitin-Standards) ergibt den mikromolaren Anteil an Tg auf 100 ml Nativ-Substanz. Für Glycerin als Bezugssubstanz haben wir das Molekulargewicht von 92,1 (29) angesetzt.

2.3. Rechnerische Bearbeitung der Ergebnisse

Da uns neben Sicherung unserer Arbeitshypothese am Nachweis quantitativen Arbeitens gelegen ist, erfahren die ermittelten Rohwerte folgende rechnerische Bearbeitung:

2.3.1. Rohwerte, Recoveries

Unter "Rohwerten" sind die tatsächlich ermittelten Anteile der bestimmten Substanzen in 100 ml Nativ-Liquor bzw. -Serum zu verstehen. Diese Werte werden z.T. "angeglichen" (s. 2.3.2.), d.h. es werden Differenzen zwischen Gesamt-Substanzen und deren Einzelfractionen eliminiert. Im Gegensatz zur nosologisch-kasuistischen Zuordnung von Lipidschwankungen, wie sie SCHRAPPE (112) und Mitarb. (116, 129, 130) darstellen, steht in dieser Arbeit die Zuordnung von Lipidschwankungen zum Faktor Zeit im Vordergrund. Daher liegt auf der Darstellung von Lipidanalysen der einzelnen "Fälle" kaum Gewicht, desto mehr jedoch auf der Herausarbeitung eines Trends in der Liquorbildung, der unsere eingangs geäußerte Frage (s. B 1) beantwortet.

So werden die untersuchten Doppelportionen von Liquores und Sera der 17 Patienten auch nicht kasuistisch geordnet in ihren Einzellipidmustern dargestellt, sondern durchweg nur Mittelwerte mitgeteilt. (Tab. V)

Die weitere Bearbeitung der Rohwerte erfolgt gemäß 2.3.2. und 2.3.3. und mittels geeigneter statistischer Prüfverfahren. Besprechung der Ergebnisse s. 3.1.

Tab. V Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) für zeitlich abhängige Liquor (CSF)-und Serum (S)-Proben ("angeglichene" Rohwerte; N = 17)

	A-Wert			A-Wert		
	Serum-B-Wert			Liquor-B-Wert		
	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$
EW	6960	5,34	1,295	22	10,52	2,55
mg%	6940	5,60	1,36	26	13,90	3,37
GL	764,7	238,18	57,77	3,50	1,52	0,37
mg%	741,1	211,63	51,33	4,53	1,96	0,475
FC	187,0	42,18	10,23	0,54	0,29	0,07
umol%	167,0	33,78	8,19	0,66	0,19	0,05
EC	340,0	65,66	15,93	0,54	0,17	0,04
umol%	345,0	75,42	18,29	0,67	0,21	0,05
GC	527,0	99,38	24,10	1,08	0,20	0,05
umol%	512,0	84,94	20,60	1,33	0,33	0,08
PL	282,0	42,27	10,25	1,03	0,50	0,12
umol%	281,0	44,13	10,70	1,20	0,47	0,11
GC + PL	810,0	133,91	32,50	2,12	0,52	0,13
umol%	800,0	115,00	27,89	2,53	0,20	0,05
LL	30,1	7,08	1,72	0,015	0,07	0,02
umol%	31,3	10,09	2,45	0,023	0,012	0,003
Sp	61,6	7,28	1,77	0,24	0,118	0,03
umol%	66,0	15,55	3,76	0,27	0,095	0,02
L	175,0	33,98	8,24	0,67	0,31	0,08
umol%	175,8	32,66	7,92	0,80	0,18	0,04
K	6,81	3,58	0,87	0,082	0,057	0,014
umol%	8,84	4,00	0,97	0,122	0,096	0,023
Tg	162,3	69,08	16,75	0,71	0,315	0,08
umol%	187,6	91,21	22,12	0,86	0,61	0,15

Da wir neben Gesamt-Cholesterin und Gesamt-Phospholipiden die Haupt-Fraktionen dieser Lipidgruppe mittels DC bestimmt haben, können wir die Wiederfinde-Rate (Recovery) bestimmen und sie in Prozentanteilen an den Gesamt-Cholesterin bzw. Gesamt-Phospholipiden ausdrücken:

$$\begin{aligned} \text{a) Rohwert Ges.-Chol} &= 100\% \\ \text{Rohwert (freies Chol.+Ester-Chol)} &= x\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b) Rohwert Ges.-PL} &= 100\% \\ \text{Rohwert (LL + Sp + L + K)} &= x\% \end{aligned}$$

Das Recovery läßt somit neben der Aussage über exaktes Arbeiten auch zu, die "angeglichenen" Werte (s. unten) wieder in Rohwerte umzurechnen, was allerdings kaum zweckmäßig ist.

Die Errechnung der Recoveries erfolgt für jedes einzelne Wertepaar des CSF und Serum. Wir geben hier die Mittelwerte der errechneten Recoveries an:

Tab. VI Recoveries für Cholesterin und Phospholipide
Gesamt-Recovery

	Serum	CSF	
GC	A 90,05 %	103,8%	Das Gesamt-Recovery beträgt 96,1 %
	B 89,08 %	115,7%	
	gesamt: 89,6 %	109,4%	
PL	A 96,1 %	90,7%	
	B 96,5 %	88,7%	
	gesamt 96,3 %	89,4%	

2.3.2. Die %-Werte (Tabellen und Graphik)

Zur besseren Veranschaulichung und zugleich zur Elimination von Schwankungen, wie sie sich noch in den Rohwerten ausdrücken, empfiehlt sich neben statistischen Angaben ($\bar{x}$, s, $s_{\bar{x}}$ s.u.) die Umrechnung von Rohwerten

auf Prozentwerte, d.i. der prozentuale Anteil einer Einzelfraktion an der Gesamt-Substanz. Durch Rückrechnung von bekannten Prozent-Anteilen von Einzel- und Gesamt-Substanz lassen sich "angeglichene" Rohwerte ermitteln:

Rechenbeispiel:

$$\begin{aligned} \text{EC} &= 0,75 \text{ } \mu\text{mol}\% \\ \text{FC} &= 0,65 \text{ } \mu\text{mol}\% \\ \text{FC} + \text{EC} &= 1,40 \text{ } \mu\text{mol}\% = x\% \text{ GC} \\ \text{GC} &= 1,5 \text{ } \mu\text{mol}\% = 100\% \text{ GC} \\ \text{Recovery} &= 93,3\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{FC} + \text{EC} &= 1,4 \text{ } \mu\text{mol}\% = 100\% \\ \text{FC} &= 0,65 \text{ } \mu\text{mol}\% = 46,43\% \\ \text{EC} &= 0,75 \text{ } \mu\text{mol}\% = 53,57\% \\ \text{GC} &= 100\% = 1,5 \text{ } \mu\text{mol}\% \\ \text{EC} &= 53,57\% = 0,80 \text{ } \mu\text{mol}\% \\ \text{FC} &= 46,43\% = 0,70 \text{ } \mu\text{mol}\% \end{aligned}$$

Wir erhalten also folgende Tabelle:

	Rohwerte	%-Werte	"angeglichene" Werte
CSF-FC	0,65 $\mu\text{mol}\%$	46,43%	0,70 $\mu\text{mol}\%$
CSF-EC	0,75 $\mu\text{mol}\%$	53,57%	0,80 $\mu\text{mol}\%$
CSF-GC	1,5 $\mu\text{mol}\%$	100,00%	1,50 $\mu\text{mol}\%$

Sämtliche Rohwerte für Cholesterin- und PL-Fraktionen wurden dieser Angleichung unterzogen. Wir setzen hierbei stillschweigend voraus, daß die Bestimmungen der Gesamt-Substanzen (GC, PL) vertrauenswürdiger als die der Einzelfraktionen nach DC sind, gewinnen aber mit der Ermittlung prozentualer Anteile die Möglichkeit, Serum- und Liquorverhältnisse vergleichbar darzustellen:

Tab. VII %-Anteile von FC und EC an GC bei zeitlich abhängigen Proben von Liquor (CSF) und Serum (S) (angegeben werden nur $\bar{x}$, R; N = 17)

a) $\bar{x}$:	FC	EC		FC	EC
A-S	35,49	64,51	B-S	33,02	66,98
A-CSF	50,60	49,40	B-CSF	50,28	49,72

b) R:	FC	EC		FC	EC
A-S	18,86	18,86	B-S	19,87	19,87
A-CSF	27,02	27,45	B-CSF	27,75	27,75

Tab. VIII %-Anteile von LL, Sp, L, K am Gesamt-Phosphorlipid (PL) bei zeitlich abhängigen Proben von CSF und S (angegeben: $\bar{x}$, R; N = 17)

a) $\bar{x}$:	LL	Sp	L	K	
A-S	10,85	21,96	64,80	2,36	B-S
	11,32	23,37	62,37	2,94	
A-CSF	1,58	22,62	66,70	9,10	B-CSF
	1,99	22,88	66,39	8,74	

b) R:	LL	Sp	L	K	
A-S	10,05	9,11	15,21	4,02	B-S
	12,24	13,24	14,02	5,27	
A-CSF	1,06	13,51	12,87	16,19	B-CSF
	6,87	12,10	12,10	14,86	

2.3.3. Liquor-Serum-Bezug: die %-Werte (Tabellen und Graphik)

Serumabhängige Schwankungen im Liquorlipidmuster stellt die Beziehung von Liquor- auf Serum-Werte heraus. Hierbei werden sämtliche Rohwerte aus allen Untersuchungen nach folgender Beziehung aufgerechnet:

$$\% \text{-Bezug} = \frac{\text{CSF-Wert} \cdot 1000}{\text{S-Wert}}$$

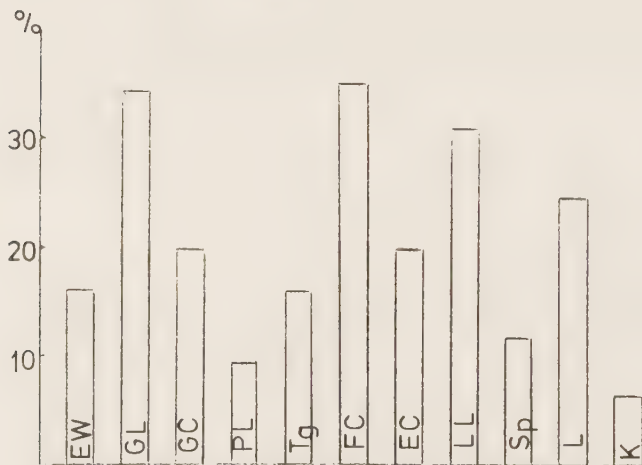
Jede Änderung im Verhältnis von Serum- und Liquoranteilen müßte logischerweise eine nicht serumbedingte Beeinflussung erkennen lassen. Wäre aber der Liquor ein Ultrafiltrat des Serums, müßten stets gleichgerichtete Veränderungen zu erwarten sein: eine Erhöhung einer Serum-Fraktion müßte eine weniger oder maximal gleich hohe Erhöhung der entsprechenden Liquor-Fraktionen zur Folge haben. Wie wir in Tabelle X sehen, ist in allen Fällen das Verhältnis CSF : S zum relativ höheren CSF-Anteil hin verschoben. Die Graphik zeigt aber recht deutlich einige Besonderheiten:

Die Phospholipide zeigen in ihren Fraktionen deutliche Abweichungen untereinander, besonders erstaunlich beim Kephalin, etwa im Vergleich zum Lecithin und seinem Lyophosphatid. Auch die Cholesterin-Fraktionen zeigen Unterschiede, die zur Zurückweisung der These, der Liquor sei ausschließlich ein Ultrafiltrat des Serums, berechtigen.

Tab. X %-Bezüge $\frac{CSF}{S}$ für sämtliche untersuchten
 Fraktionen zeitlich abhängiger Proben
 A (obere Zeile) und B (untere Zeile)
 (angegeben $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$; N = 17)
 zum Vergleich rechts daneben Werte von
 SCHRAPPE (112) (angegeben $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$; N = 190)

	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	(SCHRAPPE (112))
EW	3,37 3,83	0,36 0,47	4,55	0,27	
GL	4,60 6,18	0,36 0,55	3,68	0,19	
GC	2,20 2,62	0,16 0,16	2,82	0,18	
PL	3,60 3,94	0,36 0,44	3,52	0,15	
Tg	4,42 5,12	0,47 1,01	3,41	0,14	
FC	3,05 4,11	0,20 0,35	3,88	0,20	
EC	1,67 2,00	0,15 0,17	2,37	0,19	
LL	0,595 0,778	0,16 0,21	1,91	0,17	
Sp	3,90 4,35	0,43 0,39	3,96	0,18	
L	3,65 4,54	0,33 0,34	3,63	0,14	
K	12,98 13,80	2,20 2,16	11,34	2,26	

Darstellung des mittleren prozentualen Zuwachses
der Einzelfractionen bei der 2. Probenentnahme;
Erst-Probe = 100 %
(Fraktionen in ‰-Werte umgerechnet)



Hier fallen die vergleichsweise geringen prozentualen Anstiege des Kephhalins, des Sphingomyelins und der Triglyceride sowie der Gesamt-Phospholipide (diese wohl durch Kephalin verursacht) ins Auge. Hier wird offensichtlich, daß der Cisternal-Liquor nicht als Ultrafiltrat des Serums aufzufassen ist, wengleich auch mit dieser Darstellung der Einfluß des ZNS noch nicht exakt quantitativ erfaßt ist.

2.4. Statistische Bearbeitung

Ein Kontingent von 17 Probanden repräsentiert kaum eine Grundgesamtheit. So sind schon Angaben von "normalen" Meßwerten, wenn sie sich aus einer solch kleinen Stichprobe errechnen, riskant, zumal fast alle biologischen Parameter dieser Stichprobe breit streuen (Alter, Erkrankung, Gewicht, Größe etc. etc.).

Die statistische Bearbeitung der ermittelten Werte soll drei wesentliche Fragen klären:

- I. Welcher Verteilungsform unterliegen die untersuchten Stichproben?

Die Beantwortung dieser Frage ist ausschlaggebend für die Wahl des Prüfverfahrens zur Beantwortung der 2. Frage:

- II. Sind die Zweit-Proben (B-Werte) signifikant von den Erst-Proben (A-Werte) verschieden?

In Formulierung der sog. "Nullhypothese" sagen wir:

$H_0: A = B$. In Frage nach der Richtigkeit unserer Arbeitshypothese können wir die Null-Hypothese "schärfer" formulieren:

$$H_0: A \leq B.$$

- III. Können mit den angewandten Prüfverfahren Aussagen allgemeingültiger Art über den Einfluß des ZNS auf die Liquorzusammensetzung getroffen werden?

Zur Beantwortung der Frage I wurden sämtliche Untersuchungsgruppen in ihren Rohwerten unabhängig voneinander auf ihre zentralen Tendenzen geprüft ($\bar{x}$, s, $s_{\bar{x}}$, R)
 Ergebnis: a) die Serum-Werte-Gruppen sind annähernd "normal" verteilt, A-Werte weisen eine weniger breite Streuung auf als B-Werte,
 b) Liquor-Werte weisen Inhomogenitäten auf.

Zur Beantwortung der Frage II wurden sämtliche Wertpaare A - B hinsichtlich der Signifikanz des Unterschiedes $A \neq B$ geprüft.

Die Wahl des Prüfverfahrens ist durch die geringe Probandenzahl und wechselnde Verteilungsform der einzelnen Stichproben sowie ihre Kohärenz (verbundene Stichproben, Wertepaare) limitiert.

Neben dem unmittelbaren Rohwert-Vergleich (B A?) kamen für die Rohwerte und %o-Werte nur verteilungsfreie Prüfverfahren in Betracht. Orientierend für die Rohwerte wurde der Sign-Test (Vorzeichen-Test) angewandt und ergab auf dem 5%-Niveau für Serum und Liquor die Tab. XI.

	Serum		Liquor	
	A	B	A	B
EW		=		
GL		>		
FC		>>		=
EC		=		
GC		>		=
PL		=		
GC+PL		=		
LL		=		
Sp		=		
L		=		
K		=		
Tg		=		

Tab. XI Sign-Test ($\alpha=0,05; N=17$)
für zeitlich abhängige
Serum (S) und Liquor (CSF)-
Proben (Rohwerte)

Bereits in dieser Tabelle tritt der Unterschied zwischen CSF und S deutlich hervor und hier wieder insbesondere das Verhalten von freiem Cholesterin, Kephalin und Triglyceriden.

Als mächtigster (cf. power) verteilungsfreier Test für Paardifferenzen gilt der T-Test nach Wilcoxon (ref. in (29) Doc. Geigy 1968, S 193, bei

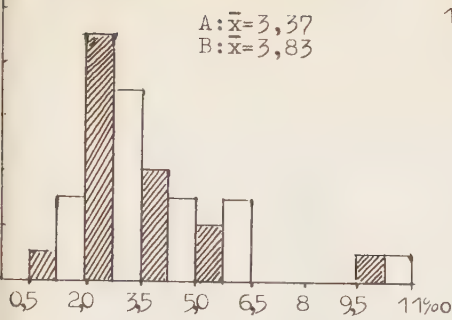
CLAUSS (18), S. 222 und IHM (48)). Er kam für alle Rohwert-Paare und %o-Wert-Paare zur Anwendung. (Alle mächtigeren Tests (Student's t, Fisher-t) verlangen zumindest angenäherte Normalverteilungen, die hier aber nicht garantiert werden.)

Für den Rohwert-Vergleich ergab sich Tab. XII.

EW

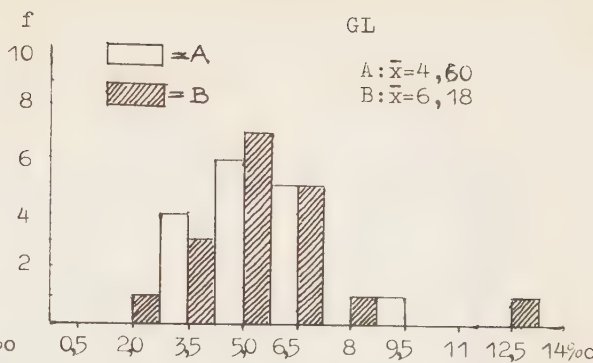
63

A: $\bar{x}=3,37$
B: $\bar{x}=3,83$



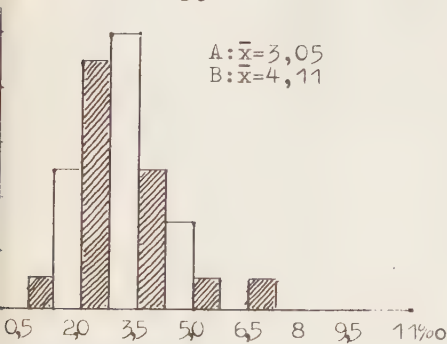
GL

A: $\bar{x}=4,60$
B: $\bar{x}=6,18$



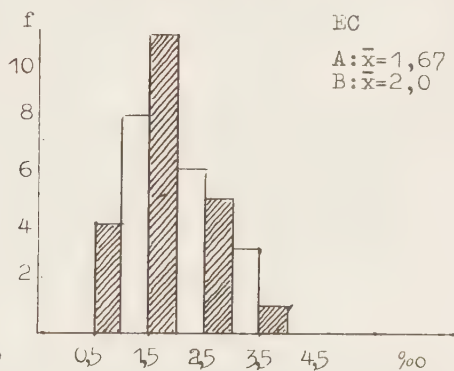
FC

A: $\bar{x}=3,05$
B: $\bar{x}=4,11$



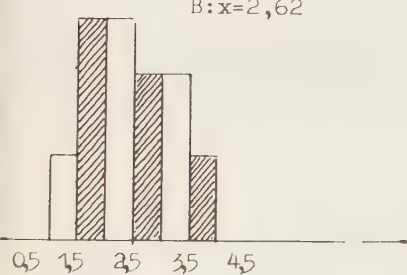
EC

A: $\bar{x}=1,67$
B: $\bar{x}=2,0$



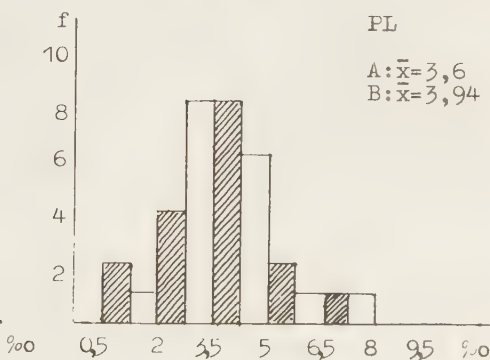
GC

A: $\bar{x}=2,20$
B: $\bar{x}=2,62$



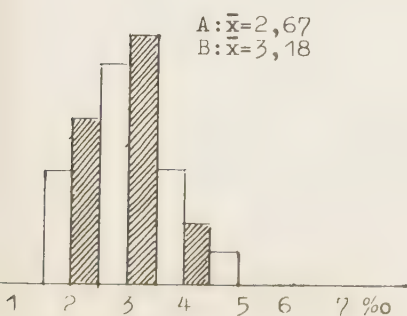
PL

A: $\bar{x}=3,6$
B: $\bar{x}=3,94$



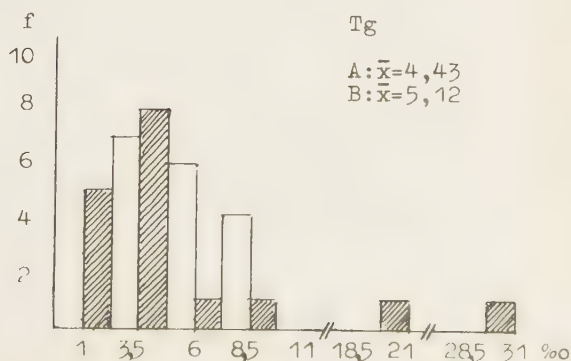
GC+PL

A: $\bar{x}=2,67$
B: $\bar{x}=3,18$



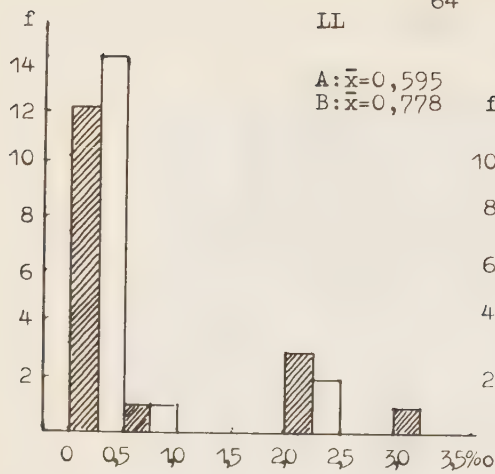
Tg

A: $\bar{x}=4,43$
B: $\bar{x}=5,12$



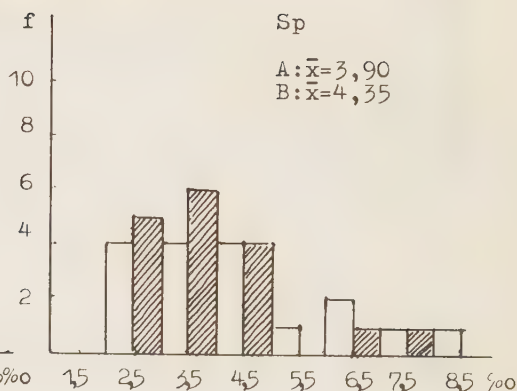
LL

A: $\bar{x}=0,595$
 B: $\bar{x}=0,778$



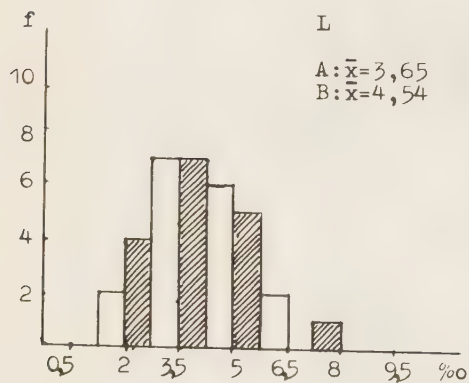
Sp

A: $\bar{x}=3,90$
 B: $\bar{x}=4,35$



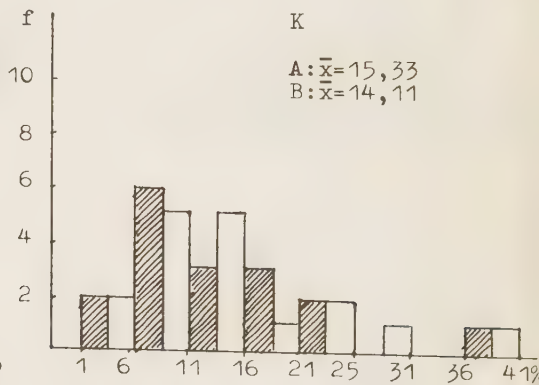
L

A: $\bar{x}=3,65$
 B: $\bar{x}=4,54$



K

A: $\bar{x}=15,33$
 B: $\bar{x}=14,11$



Histogramme II (%o-Werte)

	Serum		CSF	
	A	B	A	B
EW	=		<<	
GL	>		<<	
FC	>>		<	
EC	=		<<	
GC	>		<<	
PL	=		<	
GC+PL	=		<	
LL	=		<	
Sp	=		=	
L	>		<	
K	=		=	
Tg	=		=	
α	0,05		0,01	

Tab.XII T-Test (Wilcoxon) ($\alpha_{\min}=0,05; N=17$)
für Serum- und Liquor-Paar-Werte

Dieses Prüfverfahren deckt eine Auffälligkeit auf, die schon früher (S.57,59,60) erwähnt wurde: das abweichende Verhalten des Kephalin ist offenbar serumbedingt!

Neben den Rohwerten wurden auch die %-Werte dem Wilcoxon-Test unterzogen (Tab. XIII), um auch nach der Beziehungsherstellung S/CSF dies Verhalten zu überprüfen:

	EW	GL	FC	EC	GC	PL	GC+PL	LL	Sp	L	K	Tg
B												
A												
C	0,01	0,001	0,005	0,001	0,005	0,05*	0,005	0,01	0,05	0,01	0,05	--*

Tab. XIII T-Test (Wilcoxon)

*für Tg keine statistische Sicherung auf 5%-Ebene möglich,
für PL ist diese 5%-Ebene sehr knapp erreicht!

Tab.XIII T-Test (Wilcoxon) für %-Bezüge zwischen S/CSF bei zeitlich abhängigen Probenentnahmen mit Angabe der jeweiligen statistischen Sicherheiten für jede untersuchte Fraktion für einseitige Fragestellung (B A).

III. Besprechung der Ergebnisse

In der uns bekannten Literatur finden sich keine Beiträge, die sich in ihrem methodischen Ansatz mit dieser Arbeit vergleichen ließen, sieht man einmal von der grundlegenden Arbeit RECKEL's u. SCHRAPPE's ab (89). Die dort untersuchten CSF-Anteile (Elektrolyte) behalten eine bemerkenswerte Konstanz bei starkem Gefälle der Liquor-volumina pro Zeiteinheit bei. Bereits in dieser Arbeit fiel das merkwürdige Verhalten des Eiweiß auf: es stieg in immerhin statistisch gesicherter Höhe von Erst- auf folgende Proben an!

Was erwarten wir hinsichtlich der Lipide bei Dauerdrainage der liquorführenden Räume?

Mit BAUER (4) können wir annehmen, der Ventrikel-Liquor sei eiweißärmer als der Mischliquor aus Cisternal- und Ventrikel-Liquor, den wir bei der SOP gewinnen (RECKEL u. SCHRAPPE (89)). Eine Beimengung aus dem spino-lumbalen Kompartiment zumal bei den Zweit-Proben (evtl. über Einstrom aus diesen gefüllten Hohlräumen bei "entleerten" Cisternen) glauben wir in Ablehnung der Strömungstheorie Schaltenbrands und in Anerkenntnis der occipito-lumbalen Liquor-Dissoziation (Seuberling, MATIAR-VAHAR (68)) angesichts unseres methodischen Vorgehens bei der CSF-Entnahme vernachlässigen zu können. Ergänzende Untersuchungen (simultane Cisternal- und Lumbalpunktion) wären dennoch wünschenswert. So müßte denn auch der Lipidanteil in den drei benannten Liquorqualitäten von ventrikulär nach spinal hin steigen und in seiner Zusammensetzung spinal serumähnlicher, ventrikulär hirnnähnlicher sein. Für eine exakte Antwort auf diese Forderung sind Simultanentnahmen aus allen drei Hohlräumen erforderlich, mit der derzeitigen Methode für den

Ventrikelbereich in vivo aber nur selten durchführbar.

Überdies drängen sich in unsere Überlegungen andere bekannte Determinanten: Korrelation zwischen EW- und Cholesterin-Gehalt im Liquor (PLAUT, TICHY), Reizpleocytose durch Entnahme und zelluläre Desintegration durch Lipomacrophagen kann Lipiderhöhungen veranlassen. Druckabhängigkeit der CSF-Produktionsrate könnte neben Volumendifferenzen auch qualitative Änderungen in der CSF-Zusammensetzung haben. Und schließlich: die Schrankensysteme, ihre Spezifität, ihre Integrität, ihre Fähigkeit zu selektiven aktiven Transporten - sind sie möglicherweise selektiv vulnerabel?

Angesichts dieses kleinen Katalogs von Einflüssen können wir z.Zt. nur sehr allgemein formulieren:

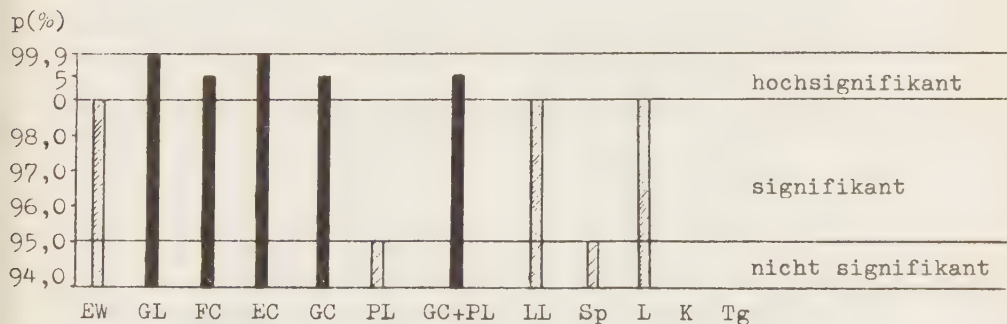
1. Bei Folgeentnahmen von Liquor aus der cisterna magna müßte gegenüber der Erstportion der Liquor hinsichtlich der Lipide verdünnt sein, wenn Wasser und Elektrolyte leichter als großmolekulare z.T. hydratisierter, z.T. hydrophobe Substanzen die Schranken zum Liquorraum überwinden (TOURTELLOTTÉ (126)).
2. Bei Folgeentnahmen müßte das Lipidmuster des CSF serumähnlicher werden, wenn das Serum mehr Einfluß auf die CSF-Gestaltung habe als das Hirn (PILZ (75)).
3. Bei der bemerkenswerten Fähigkeit, den CSF-Druck über postulierte und nachgewiesene (WELCH u. FRIEDMAN, (132), v.d. ZYPEN (140)) Ventilmechanismen an den Liquorabflußzonen (villi u. granulationes arachnoidales) konstant zu erhalten, müßte sich bei Dauerdrainage ein neues Gleichgewicht einstellen:

- a) Verschluß sämtlicher Ventilschleusen, da CSF über Punktionskanüle abläuft. Hieraus folgt
 - 1. Lipidzusammensetzung des Jugularvenenblutes müßte sich ändern,
 - 1.1. CSF-Lipidzusammensetzung müßte sich korrelierend dazu ändern,
 - b) es kommen unter CSF-Druckverminderung verstärkt Hilfsmechanismen wie Transsudation, "Dialyse" etc. ins Blickfeld
 - 1. CSF-Lipidmuster ändert sich zum S-Lipidmuster hin,
 - 1.1. Vermehrung von CSF-Zellzahl (Reizpleocytose) und konsekutiv Lipidvermehrung (aber different zum S-Lipid-Muster)
 - 1.2. Der Hämatokrit-Anstieg zwischen zu- und abführenden Plexus-Gefäßen müßte eine statistisch gesicherte Korrelation zu CSF-Veränderungen aufweisen.
4. Wenn ROEDER (96) und QUADBECK (86) damit recht haben, der Hauptstoffaustausch laufe ohne wesentliche Liquorbeteiligung an der Pia-Glia-Grenzmembran ab, sollten Lipidschwankungen im Jugularvenenblut bei intakter Schranke zwischen Liquor einerseits und Blut und Hirn andererseits kaum, resp. nicht erfaßbare CSF-Veränderungen zur Folge haben.
5. und endlich unsere Arbeitshypothese: Korrelate zu neurologisch-psychiatrischer Symptomatik nicht nur bei groben Läsionen der Schrankensysteme bei Gewinnung von "Frisch-Liquor" im CSF finden zu können.

3.1. Kann unsere Arbeitshypothese angenommen werden?

Sicherlich kann diese bewußt prononzierte Formulierung wie eben und vorher (S. 36) geäußert, auch mit diesem Beitrag nicht zufriedenstellen geklärt werden. Zu viele Einflüsse - methodische wie statistische Determinanten - hindern die allgemeingültige Antwort. Aber betrachten wir noch einmal das tabellarische Facit aus unseren Untersuchungen:

Graphische Darstellung der statistischen Signifikanz der Hypothese B>A für die untersuchten Fraktionen von zeitlich abhängig entnommenen CSF- und S-Proben (%-Werte) (T-Test n. Wilcoxon) (N = 17)



Aus dieser graphischen Darstellung läßt sich die Antwort zur gewählten Arbeitshypothese entwickeln:

In der Wertigkeitsskala für diagnostische Zwecke stehen die Gesamt-Lipide neben Ester-Cholesterin zum Einen und Kephalin zum Anderen an der Spitze, denn Gesamt-Lipide und Ester-Cholesterin erfahren die deutlichsten Veränderungen über Serum-Lipid-Schwankungen hinaus. Aus dieser Graphik ist auch die Valenz des Quotienten EC : PL, dem bei SCHRAPPE (112) viel Gewicht beigemessen wird, deutlich herausgestellt.

Das Verhalten der Triglyceride nimmt nichtwunder:
 Im Hirn sollen sie nicht vorkommen, also dürfte
 ihr Spiegel rein seruminduziert sein: S-Tg-Erhöhung
 erbringt CSF-Tg-Erhöhung, dürfte sich also in der
 CSF/S-Beziehung nicht zeigen -, und so ist es!
 Andererseits ist Eiweiß signifikant - und gemäß
 Hypothese: nicht nur als Serum-Filtrat - erhöht.
 Die Erklärung hierfür muß in den Fähigkeiten des
 Ependyms (TENNYSON (118), HASHIMOTO (47), DENCKER
 (27), SWAHN (104), CAMPEANU (13)) zur Proteinsynthese
 gesehen werden. Zwei funktionellen Forderungen wird
 mit der vermehrten Proteinsynthese zumindest ent-
 sprochen:

- Aufrechterhaltung eines gewissen kolloid-osmotischen
 Druck-Niveaus und
- Transport-Vehikel für Lipide, deren anteilige Her-
 kunft aus dem ZNS - fraglich proteinfrei - zwanglos
 gedacht werden könnte.

Wir meinen unsere Arbeitshypothese bejahen zu können.

3.2. Umschau und Ausblick

Bereits früher ist für Triglyceride ein besonderer
 Transportweg unter Tg-Desintegration erwähnt worden
 (S. 28, 33; SCHETTLER (115)) und es ist die Unter-
 suchung wert, ob das FFS-Muster der Liquor-Triglyceride
 in der Tat das des Serums ist. ELLRINGMANN (34) scheint
 durchaus neue Gesichtspunkte aufgezeigt zu haben und
 erwähnt z.B., daß Tichy, Svennerholm, Alling und Dencker
 1970 nachweisen konnten, daß Liquorlipide nicht einfach
 eine Replik des Serum-Lipid-Musters darstellen.

Hiermit ist freilich nicht gesagt, daß die Bausteine
 der Triglyceride nicht aus dem Serum stammen könnten.
 Mehr Wert liegt aber auf der Feststellung, daß es spe-
 zifische Organellen zur Lipid-Synthese in den Schranken-
 systemen geben muß, die nicht dem Diktat des Serum-Lipid-

Musters unterliegen. Ein weiteres neues Licht auf die Rolle des ZNS in der Lipidforschung werfen die Feststellungen von CORELL (20a) und CHERAYIL (16): lokale Glycolipid-Defizite seien für die Entstehung von Psychosen verantwortlich (CHERAYIL) und Elektrostimulation des Thalamus erhöhe die Serumlipide! (CORELL)

Die typischen Hirnlipide Kephalin und Sphingomyelin erscheinen gegenüber ubiquitäreren Phospholipiden und dem Cholesterin relativ vermindert in der Zweit-Portion.

Dies bedeutet u.E. keineswegs einen verminderten Einfluß des ZNS gerade auf den Liquorgehalt dieser Lipide, sondern eher einen Hinweis darauf, daß unter angenähert normalen Bedingungen lediglich weitgehend serogenes Kephalin, resp. Portionen aus spino-lumbalen Räumen vorliegen, daß aber in bestimmten Fällen der Kephalin-Spiegel deutlich ansteigen kann, wie SCHRAPPE (112) und Mc ARDLE u. ZILKHA (65) dies mitteilen. Insofern pflichten wir auch hinsichtlich der Bedeutung des Kephalin SCHRAPPE (112) bei. Haben wir leider keine Möglichkeit, diese Befunde mit denen anderer Untersucher zu vergleichen, können wir zusammenfassend dennoch an die Ergebnisse SCHRAPPE's (112) anknüpfen und sie insofern bestätigen, als wir nachweisen können, daß mit statistisch belegter Sicherheit bei der Liquorbildung nicht-serogene Einflüsse für die Einzelfraktionen der Lipide mehr oder weniger bestimmend eingreifen.

Wir meinen unsere Arbeitshypothese bestätigen zu können.

Weitere Untersuchungen sowohl hinsichtlich des Strukturvergleiches und der Synthesewege von Hirn-Liquor- und Blut-Lipiden als auch hinsichtlich der Leistungen an den Schranken-Systemen liegen offenbar nicht nur im akademischen Interesse.

C. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zum Nachweis des Einflusses zentralnervöser Strukturen auf die Liquor-Lipid-Composition dar.

Es wird ein historischer und recenter Überblick über Meinungen und Ergebnisse in der Erforschung des Liquors unter besonderer Berücksichtigung der Hirn-Schranken-Systeme und der Liquorlipide vermittelt.

Nach Erstellung eines Denkmodells zur Ermittlung zentralnervöser Einflüsse auf die Liquorbildung wird das praktisch-methodische Vorgehen zu seiner Verwirklichung mitgeteilt.

Aus der rechnerisch-statistischen Bearbeitung der gewonnenen Ergebnisse resultiert deren Besprechung und Aufzeigung der Grenzen dieser Arbeit:

wir sind davon überzeugt, daß das ZNS auch physiologisch einen deutlich nachweisbaren Einfluß auf die Zusammensetzung der Lipide des Liquor cerebrospinalis hat.

Auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen wird hingewiesen.

D. ANHANG

1. Apparate, Geräte, Reagentien

1.1. Extraktion und Aufbereitung (mod. SCHRAPPE
u. STÖCKERT (108))

Laborwaage (Fa. Mettler, Zürich)

Zentrifuge (Fa. Stock, Marburg/L.)

Bottle-Shaker (Internat. Equipment Co., Boston,
Mass./USA)Deutsche Vertretung: Fa. L. Hormuth,
Heidelberg-WieslochRotationsverdampfer (Fa. Buchi, Glasapparatefabrik
Flawil/Schweiz)

Wasserbad mit Thermostat und Stickstoffanschluß

Filterpapier entfettet (Fa. Binzer, Hatzfeld, Eder)

Zentrifugengläser, (ca. 40 ml) rund mit Schliff-
stopfen N.S. 19/24Scheidetrichter mit Einschliffhahn in versch. Größen
Rundkolben (250 ml) mit Schliffstopfen, N.S./29

Meßkolben (25 und 50 ml) mit Schliffstopfen, N.S./10

Pipetten, Peleus-Ball, Hütchenpipetten

 H_2O an Ionenaustauschsäule gereinigt, Leitfähigkeit
maximal 0,5 μ Siemens

Chloroform p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

Methanol p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

im Gemisch C:M = 2:1 v/v

Calcium-Chlorid p.a. (Fa. Riedel - De Haen)

Kalium-Chlorid-Lösung (0,1 M = 0,74%)

(Zur Reinigung von Glasgeräten verwendeten wir ein
Chrom-Schwefel-Säure-Bad, in dem die Glasgeräte
über Nacht lagen. Am nächsten Tag erfolgte eine
erste Reinigung unter Leitungswasser sowie Nach-
spülen mit besonders aufbereitetem Wasser (s.oben).
Zur letzten Spülung spülten wir Meßkölbchen u.a.
Gefäße mit Aceton aus. Eine besonders peinliche
Sauberkeit erforderte die Reinigung von Glasge-
räten zur Phosphor und Triglyceridbestimmung.)

1.2. Gesamt-Lipid-Bestimmung ("ZÖLLNER"-Wert)
("ZÖLLNER u. KIRSCH (108))Wasserbad mit Thermostat und Stickstoffanschluß
wie unter 1.1.

Photometer "Eppendorf", 1 cm-Schliff-Cuvetten,

Filter: 546 nm

3-ml-Auslaufpipette, 1-ml-M-Pipette, 0,5-ml-M-Pipetten,
0,2-ml-M-PipettenKonische Zentrifugengläser (15 ml) mit Schliffstopfen
N.S. 14/5Glasstäbe, am Ende breitgedrückt (sog. Plümper) zum
Mischen H_2O wie unter 1.1.Schwefelsäure H_2SO_4 p.a., Dichte 1,83 (Fa. Merck,
Darmstadt)

Vanillin D.A.B. VI (Fa. Merck, Darmstadt)

als 0,6%ige wässrige Lösung

Orthophosphorsäure, Dichte 1,70 (Fa. Riedel-De Haen)
 im Vanillinlösung-Phosphor-Säure-Reagens V:P =
 1:4 v/v
 (in Lichtschutzflasche im Kühlschrank 2 Wochen
 haltbar)

Cholesterin chem. rein, (Fa. Riedel-De Haen)
 als Cholesterin-Standard-Lösung:
 25 mg Cholesterin in 250 ml Chloroform lösen
 (1 ml Lösung enthält 100 µg Cholesterin)

1.3. Cholesterin-Bestimmung (ZLATKIS, ZAK u. BOYLE (136))

Vacuum-Exsikkator (Fa. Heraeus, Hanau)
 Wasserbad mit Thermostat wie unter 1.1.
 Photometer "Eppendorf" und Zubehör wie unter 1.2.
 Pipetten wie unter 1.2.
 100 ml-Meßkolben mit Schliffstopfen
 Glasplümper wie unter 1.2.
 Reagenzgläser wie unter 1.2.
 Essigsäure p.a. (99 - 100%, sog. Eisessig) Fa. Riedel-
 De Haen

Eisenchlorid ($\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
 in Essigsäure-Eisen III-Chlorid-Lösung (Stammlösung):
 1 g $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ in 10 ml Eisessig lösen
 (Die Lösung ist im Kühlschrank unbegrenzt haltbar)

Schwefelsäure p.a., Dichte 1,83 (Fa. Merck, Darmstadt)
 in Farb-Reagens-Lösung:
 1 ml Stammlösung in 100 ml-Meßkolben, in dem sich
 bereits 50 ml Schwefelsäure befinden, überführen
 und mit Schwefelsäure ad 100,0 auffüllen. Die
 Lösung muß klar sein; sie hält sich unter Licht-
 schutz ca. 8 Tage

Cholesterin-Standard-Lösung wie unter 1.2.

1.4. Gesamt-Phosphor-Bestimmung und DC-PL-Bestimmung (Bartlett: J. biol.Chem. 234: 466 (1959) (FISKE u. SUBARROW (35)))

Wasserbad wie unter 1.1.
 Trockenschrank (Fa. Heraeus, Hanau)
 Zeiss-Spektrometer, 1 cm-Schliff-Cuvetten-Filter 760 nm
 Analysen-Waage (Fa. Mettler, Zürich)
 Spitzgläser 55/15
 Schliff-Zentrifugengläser (15 ml) mit Schliffstopfen
 N.S. 14/5

Metallspatel (schaufelförmig)

Feiner Haarpinsel

H_2O wie unter 1.1.

Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)
 zur Phosphorstandard-Lösung: 87,87 mg KH_2PO_4 in 500 ml
 H_2O lösen, 25 ml hiervon mit H_2O auf 100 ml auffüllen
 (1 ml enthält 10 µg Phosphor)

Perchlorsäure HClO_4 , 70% p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

Schwefelsäure H_2SO_4 conc. p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)
 zum Veraschungsgemisch: 20 ml Perchlorsäure 70% mit
 355 ml H_2O und 125 ml H_2SO_4 conc. mischen

Ammoniumheptamolybdat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$ p.a.
(Fa. Merck, Darmstadt)

zur Ammonmolybdat-Lösung : 5 g Ammonmolybdat werden
in 404 ml H_2O gelöst

Natriumdisulfit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ p.a. (Fa. Riedel-De Haen)

1-Amino-2-Naphtol-4-Sulfo-Säure n. Siwe (Fa. Riedel-De Haen)

Natriumsulfit Na_2SO_3 wasserfrei p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

zur Natrium-Sulfit-Lösung: 1,5 g Na_2SO_3 in 5 ml
 H_2O lösen

zum Farb-Reagens ("Fiske-Reagens"): in einem 100 ml
Erlenmeyer-Kolben werden 6,85 g Natriumdisulfit in
50 ml H_2O gelöst und unter Schütteln mit 125 mg
1-Amino-2-Naphtol-4-Sulfo-Säure versetzt. Bis
zum Verschwinden der Trübung wird tropfenweise
Natrium-Sulfit-Lösung zugegeben und dann filtriert.
(Aufbewahrung im Kühlschrank).

1.5. Dünnschichtchromatographie (DC) (STAHL (113, 114))

Beschichtungsgerät Unoplan (Fa. Shandon, Frankfurt/M.)

Kieselgel HR, reinst nach STAHL (Fa. Merck, Darmstadt)

zur Herstellung der Beschichtungsmasse: 35 g Kieselgel
werden unter Zusatz von 75 - 80 ml H_2O kräftig ge-
schüttelt und sofort zum Platten-Auftrag verbraucht
(Schichtdicke 0,25 mm mittels Fühlerlehre prüfen).

20 x 20 cm Plan-Schliff-Glasplatte

Trockenschrank wie unter 1.4.

Exsikkator mit CaCl_2 als Trockenmittel (Fa. Shandon,
Frankfurt)

T.L.C. (=thin-layer-chromatography) Chromatank (Fa.
Shandon, Frankfurt)

mit Fließpapier ausgeschlagen

Mikroliter-Spritze (25 μl) zum Auftrag der Startbande

(Sample Ejektor der Scientific Kit Comp. Wash.)

Platten-Schablone zur Laufhöhenmarkierung

Stichel (Injektionskanüle)

Methanol p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

Chloroform p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

H_2O wie unter 1.1.

Ammoniak-Lösung (liq. amm. caust.) (Fa. Merck, Darmstadt)

Aether p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

Petrolaether p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

zur Herstellung der Laufmittel:

Vorlauf: C:M = 2:1 v/v

1. Aether: Petrolaether (Kp 40-60°C) = 15:85 v/v (vertikal)

2. Aether (vertikal)

3. Aether (ggf. repetatur) (horizontal)

4. Chloroform:Methanol: H_2O :Ammoniak conc (vertikal)

= 65 : 25 : 3 : 1 v/v/v/v

Jod, doppelt sublimiert p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

1.6. CE-, FC- und Tg-Aufarbeitung und -Bestimmung

Wasserstrahlpumpe mit Gummischlauch
 G₂-Saugfritten
 Trockenschrank wie unter 1.4.
 Injektions-Spritze (Ganzglas) mit Kanüle
 Meßkolben mit Schliffstopfen (25 ml)
 M-Pipetten (0,1 ml; 0,5 ml; 1,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml;)
 Eppendorf-Pipetten
 Spitzgläser 55/15
 Schliffzentrifugengläser mit Schliffstopfen N.S. 14/5
 Glasplümper wie unter 1.2.
 Eiskasten (f. Enzyme)
 Enzym-Cuvetten (MT4), 1 cm Schliff-Cuvetten
 Photometer "Eppendorf" wie unter 1.2., Filter 546 nm,
 366 nm
 PH-Meter
 Analysen-Waage wie unter 1.4.
 Wasserbad wie unter 1.2.
 Vakuum-Exsikkator wie unter 1.3.
Reagentien für Cholesterin wie unter 1.3.

Tg-Reagentien: (Eggstein u. Kreutz (1964), EGGSTEIN (33))

Methanol p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

Triäthylamin p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)

zur Lösung: 5,06 g Triäthylamin mit Methanol p.a.
 ad 100,0 ml Meßkolben auffüllen (0,5m - Lösung)

Triäthylamin-HCl (Fa. Boehringer, Mannheim TRA 15325)

NaOH-Lösung (1n)

H₂O (bidest) wie unter 1.1.

zur Herstellung von TRA-Puffer-Lösung: 18,57 g
 Triäthylamin-HCl werden in ca. 800 ml H₂O bidest
 gelöst und mit nNaOH-Lösung auf p_H = 7,6 einge-
 stellt und auf 1000,0 ml mit H₂O aufgefüllt.

Tripalmitinglycerin p.a.

zur Herstellung der Tripalmitin-Standard-Lösung (30 µg)
 (s. Methodik)

"Reaktionsgemisch"

Magnesium-Chlorid MgCl₂ · 6 H₂O p.a. (Fa. Merck, Darmstadt)
 17,17 g mit Aq. bidest auf 100 ml auffüllen (0,5m-
 Lösung)

Tri-Cyclohexyl-Ammoniumphosphoenolpyruvat (Fa. Boehringer PEP)
 23,0 mg in 1 ml H₂O lösen (5 · 10⁻²m-Lösung)

Nicotin-Adenosin-Di-Nucleotid (Fa. Boehringer NADH)

14 mg NADH in 1 ml 1%iger wässriger NaHCO₃-Lösung
 lösen (2 · 10⁻²m-Lösung)

Adenosin-Tri-Phosphat (Fa. Boehringer ATP-Na crist.)

60 mg ATP-Na in 1 ml H₂O lösen (0,1 m-Lösung)

Pyruvat-Kinase (Fa. Boehringer PK 15744, 2 mg/ml,
 spez. Akt, ca. 125 E/mg)

Lactat-Dehydrogenase (Fa. Boehringer LDH 15145, 5mg/ml
 spez. Akt. ca. 360 E/mg)

Glycerokinase (Fa. Boehringer GK 15746, 1 mg/ml,
spez. Akt. ca. 85 E/mg)

Einwaage in 25 ml Meßkolben für 20-fach-Bestimmung

MgCl₂ : 0,2 ml (100 /u Mol)

PEP : 0,4 ml (20 /u Mol)

NADH : 0,4 ml (8 /u Mol)

ATP : 0,4 ml (40 /u Mol)

PK : 0,2 ml (400 /ug)

LDH : 0,04 ml (200 /ug)

TRA-Puffer : 8,36 ml

Von diesem Gemisch kommen je Probe 0,5 ml in Ansatz

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABRAMSON, D., BLECHER, M.: Quantitative two-dimensional thin-layer chromatography of naturally occurring phospholipids
- J. Lipid Research Vol. 5, 628-631 (1964) Notes on Methodology
- 2) ALLING, Ch.: Chromatographic studies of the lipids in cerebrospinal fluid (CSF)
- Acta Neurol. Scand. 41 (1965) Suppl. 13/I
- 3) BARTH, M.: Untersuchungen über den Cholesterin-Gehalt des Liquors
- Arch. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 105, 191-115 (1936)
- 4) BAUER, H.J.: Immunologie der Cerebro-Spinal-Flüssigkeit
- Symposion über den Liquor cerebrospinalis Hsg. SEITELBERGER, F. Wien 1965 S. 166-184
- 5) BENNINGHOFF-GOERTTLER: Lehrbuch der Anatomie des Menschen 3. Band
- Urban & Schwarzenberg, München 1964 (7. Aufl.)
- 6) BERNHEIMER, H.: Zur Kenntnis der Ganglioside im Liquor cerebrospinalis des Menschen
- Klin. Wochenschr. 47:227-228 (1969)
- 7) derselbe: Ganglioside im Liquor cerebrospinalis und TAY-SACHSSche Erkrankung
- Klin. Wochenschr. 46:258-261 (1968)
- 8) BRANDRUP, E.: A controlled investigation of serum lipids in manic depressions
- Acta Psychiatr. Scand. 180:429-431 (1965)
- 9) BRISMAN, R.: Pioneer studies on the circulation of the cerebrospinal fluid with particular reference to studies by Richard Lower in 1669
- J. Neurosurg. 32:1-4 (1970)
- 10) BROEKHUYSE, R.: Quantitative two-dimensional thin-layer chromatography of blood phospholipids
- Clin. chimica Acta 23:457-461 (1969)
- 11) BROWN, H.H., ZLATKIS, A., ZAK, B., BOYLE, A.J.: Rapid procedure for determination of free serum cholesterol
- Analytical chemistry 26:397-399 (1954)
- 12) BÜCHLER, P.: Wie das Cholesterin in den Liquor gelangt?
- Psychiatr. et Neurol. 63:275-281 (1927)
- 13) CAMPEANU, S., MARIUS, S., COCIUMIAN, L.: Comparative studies on the transcapillary filtration of human protein and lipoprotein fractions in the healthy subject
- ZSchr. Ges. Inn. Med. 21:404-407 (1966)
- 14) -----: Cerebral blood flow and cerebrospinal fluid
- Lancet 2:206 (1968)

- 15) CHEVALLIER, F.: Study of cholesterol transport from plasma in the nervous system of adult and growing rats
- Neuropatologia Polska 7:261-169 (1969)
- 16) CHERAYIL, G.: ref. in Med. Tribune 6 (1969)
- 17) CHRISTENSEN-LOU, H.O., MATZKE, J.: Cerebrosides and other polar lipids of the cerebrospinal fluid in neurological diseases
- Act. Neurol. Scand. 41:445-447 (1965)
- 18) CLAUSS, G., EBNER, H.: Grundlagen der Statistik
- Verlag H. Deutsch, Frankfurt 1969
- 19) CLOETENS, W., CRETALLAZ, J.-C., DEPAEPE, A., Bertholet, G.: Klinische Untersuchungen über die Wirkung eines Phospholipid-Komplexes aus Rinderhirnen bei cerebralen Durchblutungsstörungen
- Med. Welt 12:510 (1970)
- 20) COBEN, L.A.: Uptake of iodide by chorioid plexus in vivo and location of the iodide pump
- Amer. J. Physiol. 217:89-97 (1969)
- 20) CORELL, J.W.: zit. in Med. Tribune 38 (1969)
- 21) COXON, R.V.: Cerebrospinal fluid transport
- Progress in brain research Vol. 29:135-146 (1968)
"Brain Barrier Systems" Ed. A Hajtha
Elsevier Publ. Comp.
- 22) CURL, F.D., POLIAY, M.: Transport of water and electrolytes between brain and ventricular fluid in the rabbit
- Exp. Neurol. 20:558-574 (1968)
- 23) CUTLER, R.W., PAGE, L., GALICICH, J., WATTERS, G.V.
Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man
- Brain 91:707-720 (1968)
- 24) DAVSON, H.: The cerebrospinal fluid (Ergebnisse der Physiologie, Biochemie u. exp. Pharmakologie)
- Springer 1963
- 25) derselbe, SPAZIANI, E.: The blood-brain barrier and the extracellular space of brain
- zit. bei LEVIN und in: J. Physiol. 149:135-143 (1959)
- 26) DEBUCH, H.: Biochemische Grundlagen des Lipidstoffwechsels im Gehirn
- Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 72:114-125 (1967)
- 27) DENCKER, S.J., BRØMESTAM, R., SWAHN, B.: Demonstration of large blood proteins in cerebrospinal fluid
- Neurology 11:440-444 (1961)

- 28) DOBBING, J.: The development of the blood-brain barrier
- Progr. Brain Research 29:417-427 (1968)
- 29) Documenta GEIGY - Wissenschaftliche Tabellen
- Geigy-Pharma Basel 5.(1955) u. 7. (1968) Aufl.
- 30) EBERHAGEN, D.: Betrachtungen zur Bestimmung des Cholesterins
im klinisch-chemischen Laboratorium
- ZSchr. Klin.Chem.Klin.Biochem. 7:167-174 (1969)
- 31) EDERLE, W.: Die diagnostische Bedeutung des Liquor-Cholesterins
- Der Nervenarzt 10:190 (1937)
- 32) EGGSTEIN, M.: Bestimmung und Bedeutung der Neutralfette, Fettsäuren und Fett-Metaboliten des Blutes
- Dtsch.Med.J. 1:12-14 (1968)
- 33) derselbe: Bestimmung der Neutralfette in ZÖLLNER, N., EBERHAGEN, Untersuchung und Bestimmung der Lipotide im Blut(S.289-308)
- Springer (1965)
- 34) ELLERINGMANN, U.: Untersuchungen zur kolorimetrischen Bestimmung der unveresterten, sogenannten freien Fettsäuren (FFS) im Liquor cerebrospinalis
- Diss. Marburg (1971)
- 35) FISKE, C.H., SUBBAROW, Y.: The colorimetric determination of phosphorus
- J. Biol. Chemistry 66:375-399 (1925)
- 36) FLEISCHHAUER, K. Über Physiologie und Pharmakologie des Ventrikel-Liquors
- Symposion über den Liquor cerebrospinalis (S. 10-29) Hsg. SEITELBERGER, F., Wien 1965
- 37) FOLCH, J., LEES, M., SIOANE-STANLEY, G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues
- J. biological Chemistry 226:497-503 (1957)
- 38) derselbe, ASCOLI, J., LEES, M., MEATH, J.A., LeBARON, F.N.: Preparation of lipid extracts from brain tissue
- J. biological Chemistry 191:833-841 (1951)
- 39) FREEMAN, C.P., WEST, D.: Complete separation of lipid classes on a single thin-layer plate
- J. Lipid Research 7:324-327 (1966)
- 40) FRIESSEM, D.H., SCHRAPPE, O.: Serum-Lipide und Lipid-Resorption Untersuchungen an gemischtem Krankengut einer Nervenklinik
- Act. psych. neurol. Scand. 45:90-103 (1969)

- 41) FRINGS, C.S., DUNN, R.T.: A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin-reaction
- Amer. J. Clin. Pathology 53:89-91 (1970)
- 42) FRICK, E.: Untersuchungen über die proteingebundenen Kohlenhydrate und Lipide des Liquors cerebrospinalis
- Dtsch. ZSchr. Nervenheilk. 184:52ff (1962/63)
- 43) GILLAND, O.: Cerebrospinal fluid
- Progr. Neurolog. Psychiatr. 24:272-291 (1969)
- 44) HABERMAN, E., BANDLOW, G., KRUSCHE, G.: Bestimmung von Plasma-Phospholipiden nach Dünnschichtchromatographie
- Klin. Wschr. 39:816-817 (1961)
- 45) HAMMERSTAD, J.P., LORENZO, A.V., CUTLER, R.W.: Iodide transport from the spinal subarachnoid fluid in the cat
- Amer. J. Physiology 216:353-358 (1969)
- 46) HARANATH, P.S., FREZALATHA, K., SUMANDA-BAI, K.: Passage of intravenously infused atropine into perfused cerebral ventricles and subarachnoid space
- Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 27:10-16 (1966)
- 47) HASHIMOTO, P.H., HAMA, K.: An electron-microscopic study of protein uptake into brain regions devoid of the blood-brain-barrier
- Med. J. Osaka Univ. 18:331-346 (1968)
- 48) IHM, P.: Übertragung ins Deutsche von CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin
- G. Thieme Stuttgart 1971
- 49) KAFFARNIK, H.: Verhalten der Serum-Lipide bei Über- und Untergewicht
- Ärztl. Forsch. 22:381-384 (1968)
- 50) KAHLKE, W.: Lipide und Lipidosen
- FdM-Tabellen für die Praxis Bd. II
Verl. Schwappach Gauting/München 1969
- 51) KATZENELBOGEN, S.: The cerebrospinal fluid and its relation to the blood
- J. Hopkins Press, Baltimore 1935
- 52) KAUFMANN, H.P., RADWAN, S.S., AHMED, A.S.: Mikroanalytische Bestimmung von Phospholipiden und der darin enthaltenen Fettsäuren in biologischem Material
in: Die Dünnschicht-Chromatographie auf dem Fettgebiet XIX.
- Fette, Seifen, Anstrichmittel 4:261-268 (1966)

- 53) MIENLE, G.: Die Säure-Basen-Regulation im Liquor cerebrospinalis
- Fortschr. Neurol. Psych. Grenzgeb. 37:552-568 (1969)
- 54) KUJATH, G.: Zur Frage der differentialdiagnostischen Bedeutung
des Liquorcholesterins
- Allg. ZSchr. Psychiat. 121:249
- 55) KUNZ, F., KOSIN, D.: Über den Nachweis und die Isolierung von
Phospholipiden, im besonderen Phosphatidylglycerol, im
menschlichen Plasma mit einem neuartigen dünn-schicht-
chromatographischen Verfahren
- Wien. Klin. Wschr. 80:764-766 (1968)
- 56) KUNZE, D., OLTHOFF, D.: Über die Altersverteilung der Serum-
phosphatide
- ZSchr. Altersforsch. 20:119-128 (1967)
- 57) LANDOIS-ROSEMAN: Lehrbuch der Physiologie des Menschen 28. Aufl.
Bd. II, s. 758 ff (Beitrag von GLEES, H.)
- Urban & Schwarzenberg, München 1962
- 58) LEHWANN-FACIUS, H.: Liquoruntersuchungen bei destruktiven Er-
krankungen des Nervensystems, besonders bei Schizophrenie
- ZSchr. Neurol. 158:109-116 (1937)
- 59) LEONHARDT, H.: Zur Frage einer intraventrikulären Neurosekretion
Eine bisher unbekannte nervöse Struktur im IV. Ventrikel
des Kaninchens
- ZSchr. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. 79:172-184
- 60) LEVIN, E., SCIOLI, G.: Brain barrier phenomena
- Brain Research 13:1-12 (1969)
- 61) LICKINT, K.: Vom Zweck des Liquorsystems
- Nervenarzt 39:506-513 (1968)
- 62) LINDLAR, F.: Zum chemischen Nachweis postmortalen und intra-
vitalen Lipoidveränderungen im Gehirn
- ZSchr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 3:101-102 (1967)
- 63) derselbe: Postmortale Veränderungen an Organlipoiden
- ZSchr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5:251-253 (1967)
- 64) LUDWIG, L.: Fett und Ernährung
- Marine-Institut für gesunde Ernährung, Hamburg 1968
- 65) McARDLE, B., ZILKHA, K.J.: The phospholipid composition of
cerebrospinal fluid in neurological disorders
- Brain Vol. LXXXV:339-402
- 66) MATZELIS, M.Y.: Permeability of tissue-blood barriers during
changes in functional state of central nervous system
- Federation Proceed. (Transl. Suppl.) 25:969-971 (1966)

- 67) MEHRING, R.: Versuche zur Bestimmung des freien Cholesterins
im Liquor cerebrospinalis
- Diss. Marburg 1970
- 68) MATIAR-VAHAR, H.: Ein Beitrag zur occipito-lumbalen Liquor-
dissoziation
- Arch. Psych. u. Nervenkrankh. 210:76-38 (1967)
- 69) MESTER, Th.: Nachweis von Lysolecithin im Serum verschiedener
Tierarten und im Liquor des Menschen
- Demyelinisierende Encephalomyelitis (Hsg. PETTE, E.,
BAUER, H.) S.153-156 Fischer-Verlag Stuttgart 1964
- 70) MICHALEC, C., KOLMAN, Z.: Sphingomyelitis in normal human serum
- Naturwissensch. S. 254 (Jan. 1966)
- 71) NIEDERWIESER, A.: Dünnschicht-Chromatographie von Lipiden mit
Gradienten-Elution auf Kieselgel
- J. Chromatogr. 21:326-331 (1966)
- 72) O'BRIEN, J., SAMPSON, L.: Lipid composition of the normal human
brain, gray matter, white matter and myelin
- J. Lipid Research 6:537-544 (1965)
- 73) PARKER, F., PETERSON, N.F.: Quantitative analysis of phospho-
lipid fatty acids from silica gel thin-layer chromatograms
- J. Lipid Research 6:455-460 (1965)
- 74) PEXIEDER, T., JELINEK, R.: Pressure of the CSF and morphogenesis
of the CNS II. Pressure necessary for normal development
of brain vesicles
- Folia morphologica (Praha) 18:181-192 (1970)
- 75) PILZ, H.: Die Lipide des normalen und pathologischen Liquor
cerebrospinalis - Schriftenreihe Neurologie Bd. 4 -
- Springer-Verlag 1970
- 76) derselbe: Dünnschichtchromatographische Lipoidstudien von
normalem Hirngewebe und Myelin des Menschen
- Dtsch. ZSchr. Nervenheilk. 194:150-166 (1968)
- 77) derselbe, FRICK, E.: Dünnschichtchromatographische Lipoidmuster
von normalem menschlichen Serum und Liquor cerebrospinalis
- Klin. WSchr. 44:780-86 (1966)
- 78) derselbe: Eine Mikromethode zur Bestimmung der Gesamtlipide, des
Cholesterins und des Lipidphosphors im Liquor cerebrospinalis
- Klin. WSchr. 45:422-425 (1967)
- 79) PLAUT, F., RUDY, H.: Untersuchungen über den Cholesteringehalt
des Liquors cerebrospinalis
- Z.d.ges. Neurol. u. Psychiatr. 146:229-260 (1933)

- 80) PLAUT, F., RUDY, H.: Über die Beziehungen zwischen Blutcholesterin und Liquorcholesterin
- Z. ges. Neurol. u. Psychiatr. 146:262-276 (1933)
- 81) derselbe, PRUCKNER, F.: Zur Bestimmung des Cholesterins im Liquor cerebrospinalis
- Z. ges. Neurol. u. Psychiatr. 154:292-297 (1935)
- 82) derselbe: Über den Cholesteringehalt des Liquors cerebrospinalis bei Hirntumoren
- Z. ges. Neurol. u. Psychiatr. 150:228-261 (1934)
- 83) PFEIFFER, J.: Stoffwechselkrankheiten des Gehirns
- Dtsch. Ärzteblatt 45:2931-2941 (1972)
- 84) POLYNDER, E.G.T., RUSSELL, J.: The cholesterol content of the cerebrospinal fluid in certain mental diseases
- J. mental Science 72:62-83 (1926)
- 85) PRATHER, J.W., WRIGHT, E.M.: Choroid plexus permeability to non-electrolytes
- J. Physiolog. 204:29P-30P (1969)
- 86) QUADBECK, G.: Blut-Hirn-Schranke und Hirnernährung
- Münchner Med. WSchr. 104:24-26 (1962)
- 87) derselbe: Clinical importance of alterations in barrier
- Progr. Brain Research 29:343 ff. (1968)
- 88) RABL, R.: Regulationen im Zentralnervensystem durch zirkumventrikuläre Zentren
- Acta neurovegetativa 30:280 (1967)
- 89) RECKEL, K., SCHRAPPE, O.: Liquorproduktion und -Mineralhaushalt bei suboccipitaler Drainage
- Symposion über Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem (Hsg. KIENLE, G.) Thieme-Verlag 1967)
- 90) RIEBELING, C.: Stoffwechselpathologie der Psychosen
- Psych. d. Gegenw. Bd. I/1B Thieme-Verlag 1964
- 91) derselbe: Ein neues Verfahren zur Bestimmung der Ätherlöslichen Bestandteile des Liquors
- Klin. WSchr. 18:1162-1163
- 92) RIECHERS, R.: Das Verhalten einiger Serumlipide nach Fettbelastung bei stationär Kranken mit endogenen Psychosen und sonstigen neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen
- Diss. Marburg 1969

- 93) RITTER, E.: Über die Methoden, die zur Abscheidung der Cholesterine aus den Fetten und zu ihrer quantitativen Bestimmung geeignet sind
- Hoppe-Seylers ZSchr. physiolog. Chem. 34:430-460 (1902)
- 94) ROBINSON, N., PHILLIPS, B.M.: Quantitative thin-layer chromatography of serum phospholipids
- Clin. chimica Acta 8:385-392 (1963)
- 95) ROBOZ, E., HESS, W.C., DINELLA, R.R., CEVALLOS, W.: Determination of total lipids, cholesterol and phospholipids in cerebrospinal fluid
J. Laborat. and Clin. Med. 52:158-162 (1958)
- 96) ROEDER, F.: Über das Lipoidproblem des Liquors cerebrospinalis
- Z. ges. Neurol. u. Psychiatr. 168:519-534 (1940)
- 97) SACHS, L.: Statistische Methoden - ein Soforthelfer -
- Springer-Verlag 1970
- 98) SELBACH, H., TRAPPE, W.: Über die Anwendung einer neuen und einfachen Methode zur getrennten Bestimmung kleinster Mengen von freiem und verestertem Cholesterin im Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen Nerven- und Geisteskrankheiten
- Arch. Psych. u. Nervenkrankheiten 117:541-554 (1944)
- 99) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
a) SCHLIERF, G., KAHLKE, W.: Fettstoffwechsel s.S. 118 ff.
b) WÜTHRICH, R.: Liquorveränderungen s.S. 902 ff.
- Thieme-Verlag Stuttgart 1970
- 100) SIMON, U.: Über den Nachweis von Lysolecithin im Liquor cerebrospinalis bei der Multiplen Sklerose mit der Methode der Dünnschicht-Chromatographie
- Diss. Göttingen 1965
- 101) SISSON, W.B.: Physiology of the choroid plexus and experimental studies of the cerebrospinal fluid, a review
- Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 34:256-266 (1969)
- 102) SOBOTTA-BECKER: Atlas der Anatomie des Menschen 3. Teil 16. Aufl.
- Urban & Schwarzenberg München 1962
- 103) SÖHLEN, H.: Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Extraktionsmethoden auf die Gesamtlipid-, Gesamt-Cholesterin-, Gesamtphosphor-, Sphingomyelin-, Kephalin-, Lecithin- und Lysolecithin-Ausbeute im Liquor cerebrospinalis
- Diss. Marburg 1968

- 104) SWAHN, B., BRØMESTAM, R., DENCKER, S.J.: On the origin of the lipoprotein in the cerebrospinal fluid
- Neurology 11:437-440 (1961)
- 105) SYLVESTER, I.: Über den thermischen Einfluß auf die Cholesterin-Bestimmung unter üblichen Laborverhältnissen
- Med. Laboratorium 20:151-155 (1967)
- 106) SCHALTENBRAND, G., WOLFF, H.: Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen
- Hdb. Neurochir. Hsg. OLIVERO, H., TÖNNIS, W. Bd. I/1:91 Springer-Verlag 1959
- 107) SCHMIDT, F.H., DAHL, K. von: Zur Methode der enzymatischen Neutralfett-Bestimmung in biologischem Material
- ZSchr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6:156-159 (1968)
- 108) SCHRAPPE, O., STÜCKERT, H.G.: Differenzierte Lipid-Analysen im Liquor cerebrospinalis
- 8th Internat. Congress Neurol. Wien 1965
Freie Mitteilungen Tom. IV/1:201-206
- 109) SCHRAPPE, O.: Organische Befunde bei chronisch-endogenen Psychosen
- Forum d. Psychiatrie 19:134-148 (1967) F. Enke-Verlag
- 110) derselbe: Involutionspsychosen und zerebraler Stoffwechsel (Zur Problematik klinisch-neurobiochemischer Forschung in der Psychiatrie)
- Forum d. Psychiatrie 20:129-149 "Vitalität" (Festschrift zum 70. Geburtstag von Prof. Dr. H. BÜRGEL-PRINZ) Enke-Verl.
- 111) derselbe: zit. in Med. Tribune 19:4-5 (1969)
- 112) derselbe: Ergebnisse intraindividuelle Vergleichsuntersuchungen der Lipide im Liquor cerebrospinalis mit den Serum-Lipiden
- Klin. Wschr. 50:158-164 (1972)
- 113) STAHL, E.: Dünnschicht-Chromatographie (Methode, Einflußfaktoren und einige Anwendungsbeispiele)
- Pharmazie 11:633-637 (1956)
- 114) derselbe: Dünnschicht-Chromatographie II. Standardisierung, Sichtbarmachung, Dokumentation und Anwendung
- Chemiker-Zeitung 82:323-329 (1958)
- 115) SCHETTLER, G.: (Hsg.) Fettstoffwechselstörungen - ihre Erkennung und Behandlung
- Thieme-Verlag Stuttgart 1971
- 116) SCHULTE, D.: Untersuchungen über den Cholesterin-Gehalt von Blutserum und Liquor cerebrospinalis bei einigen neurologischen Krankheitsbildern
- Diss. Marburg 1969

- 117) STOLZ, P., ROST, G., HONIGSMANN, G.: Eine einfache Mikromethode zur Bestimmung der Triglyzeride im Serum
- ZSchr.f.med. Labortechnik 9:215-220 (1968)
- 118) TENNYSON, V.M., PAPPAS, G.D.: Fine structure of choroid plexus in adult and development stages
- Progress Brain Research "Brain-Barrier-Systems" Vol.29: 63 ff. Elsevier Publ. Comp. 1968
- 119) TICHY, J.: Cholesterol in the cerebrospinal fluid, an analysis of 447 neurological patients
- Review Czechoslov. Medicine 12:265-271 (1966)
- 120) derselbe: Cholesterol in neurological diseases
- Academia Praha 1970
- 121) TOCHINA, Y., SCHANKER, L.S.: Serum and tissue factors, that inhibit amine transport by the choroid plexus in vitro
- Amer. J. Physiol. 210:1229-1233 (1966)
- 122) TOURTELLOTTE, W.W., VANDER, A.J., SKRETNY, B.A., DEJONG, R.N.: A study of lipids in cerebrospinal fluid
II. The determination of total lipids
TOURTELLOTTE, W.W., PARKER, F.M., DEJONG, R.N.:
III. The determination of total phospholipids
- J. Lab. Clin. Med. 52:481 ff. (1958)
- 123) derselbe, SKRETNY, B.A., DEJONG, R.N.: A study of lipids in the cerebrospinal fluid
IV. The determination of free and total cholesterol
- J. Lab. Clin. Med. 54:197 ff. (1959)
- 124) derselbe: A study of lipids in the cerebrospinal fluid
VI. The normal lipid profile
- Neurology 9:375-383 (1959)
- 125) derselbe, HAERER, A.F., DEJONG, R.N. et al.: Cerebrospinal fluid lipid profiles in various diseases
- Internat. Kongr. Neuropath. (München 1961) Vol. 1:46 ff. Thieme-Verlag Stuttgart 1962
- 126) derselbe, DEJONG, H.N., HOUTEN, W.H.van, HAERER, A.F.: Present state of knowledge of metabolism of lipids in human cerebrospinal fluid in health and diseases
- Revista de neuropsichiatria 26:125-127 (1964)
- 127) VERRON, G., SCHINKE, E.: Zur Berechnung der Produktionsmenge des Liquors cerebrospinalis II. Mitteilung
- Krztl. Forschung 9:397-400 (1961)
- 128) WASSLECH, H., WEIL-SALHERRBE, H.: Neurochemistry and Psychiatry
- Psychiatrie d. Gegenw. Bd. I/1B S. 1 ff. (Thieme-Verl.1964)

- 129) WAGLENHOFF, H.: Lipiduntersuchungen im Liquor cerebrospinalis und Serum bei recidivierenden manisch-depressiven Psychosen, chronifizierten Depressionen, Schizophrenien und Involutionspsychosen
- Diss. Marburg 1971
- 130) LISITSCHKOV, M.: Liquorlipide bei neurologischen Erkrankungen mit normalem und erhöhtem Liquorgesamteiweiß
- Diss. Marburg 1971
- 131) WAKSMAN, B.H.: Experimental studies of diphtheric polyneuritis in the rabbit and guinea pig
III. Blood-Nerve barrier in the rabbit
- J. Neuropahtology Exp. Neurology 11 (1961)
- 132) WELCH, K.: The secretion of cerebrospinal fluid by lamina epithelialis
- Monogr. in the Surgical Sciences 4:155-192 (1967)
- 133) derselbe, SADLER, K., HENDEE, R.: Cooperative phenomena in the permeation of sugars through the lining epithelium of choroid plexus
- Brain Research 19:465-482 (1970)
- 134) WILLIAMS, J.P., MERRILEES, P.A.: The removal of water and non-lipid contaminants from lipid extracts
- Lipids 5:367-370 (1970)
- 135) YOUNGBURG, G.E.: The organic phosphorus of the cerebrospinal fluid
- J. Lab. Clin. Med. :845-849 (1926)
- 136) ZLATKIS, A., ZAK, B., BOYLE, A.: A new method for the direct determination of serum cholesterol
- J. Lab. Clin. Med. 41:486-492 (1953)
- 137) ZÖLLNER, N.: Normalwerte der Plasmalipoide
- Dtsch. Med. WSchr. 84:386-392 (1959)
- 138) derselbe, KIRSCH, K.: Über die quantitative Bestimmung von Lipiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipiden (allen bekannten Plasma-Lipiden) gemeinsamen Sulfo-phosphovanillin-Reaktion
- Zschr. ges.exper. Med. einschl. exp. Chir. 135:545-561 (1962)
- 139) derselbe, WOLFRAM, H., WOLFRAM, G.: Die enzymatische Bestimmung der Mono-, Di- und Triglyceride des Serums nach dünn-schichtchromatographischer Trennung
- Zschr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7:339-345 (1969)
- 140) ZYPEN, E. van der: Vergleichende funktionell-morphologische Studien über die Liquor- und Kammerwasser-Zirkulation
- Med. Welt 16:964-966 (1969)

E I

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Jacob danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. O. Schrappe gilt mein Dank für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit, manche freundliche Hilfe und seine Langmut.

Herrn Chemie-Ingenieur H.G. Stöckert danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft und Einweisung in die Laborarbeit.

Den Damen im Labor der Universitäts-Nervenklinik danke ich für die Durchführung der Eiweiß-Bestimmung von Liquores und Sera.

Lebenslauf

Am 10.4.1943 kam ich als einziges Kind des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Helmut Nebes und seiner Ehefrau Marianne, geb. Ding, in Braunschweig zur Welt.

Nach dem Volksschulbesuch in Hondelage bei Braunschweig von 1949 - 1953 wechselte ich auf das Humanistische Wilhelm-Gymnasium in Braunschweig und legte dort im Februar 1962 das Abitur ab. Der Wehrdienst schloß sich an und endete im März 1964 (Lt.d.R.).

Das Studium der Medizin nahm ich zum SS 1964 an der Philipps-Universität in Marburg auf und bestand im WS 1970/71 das Staatsexamen (gut).

Nach der Medizinal-Assistenten-Zeit in Gummersbach an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung (Chefarzt: Dr. med. W. Lauber) und der Inneren Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Lange) und an der Chirurgischen Klinik der Krankenanstalten II in Braunschweig (Chefarzt: Prof. Dr. med. P.C. Alnor) erhielt ich im Mai 1971 die Approbation als Arzt.

Seit Juli 1971 bin ich als Assistent an der Chirurgischen Klinik der Krankenanstalten II (Chefarzt und Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. P.C. Alnor) in Braunschweig chirurgisch und urologisch tätig.

Meine wissenschaftlichen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Behrend, Berendes, Blum, Bommer, Brück, Buchholz, Cleve, Dimroth, Dittrich, Dölle, Drawert, du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Herrmann, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hupe, Jacob, Karlson, Kessel, Klingenberg, Knauff, Korb, Kreutz, Lang, Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, Meyer-Bertenrath, Oehme, Oehmig, Petry, Pots, Poetschke, Prinz, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Sauer, Seidel, Siegert, Siess, Schiff, Schimassek, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Staib, Straub, Streicher, Strohmeier, Vogt, Voss, Walcher, Willenbockel, Witzel, Würterle, Zilliken.

